METABOLISCHE PROTEKTION DES ISCHÄMISCHEN MYOKARDS DURCH EINEN CALCIUM-ANTAGONISTEN

Pan-Gum Kim

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546818_0023

AUS DER KLINIK FÜR HERZ - UND GEFÄSSCHIRURGIE
AM DEUTSCHEN HERZZENTRUM MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. med.F.Sebening

METABOLISCHE PROTEKTION DES ISCHÄMISCHEN MYOKARDS DURCH EINEN CALCIUM-ANTAGONISTEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Pan-Gum Kim
aus
Chun-Buk, Korea

München

1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. F. Sebening
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Klinner
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	20. Oktober 1981

UNIV. LEIDEN BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALT

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	METHODIK	3
	1. Versuchstiere	3
	2. Narkose und Überwachung	3
	3. Hämodynamische Messungen	4
	4. Operationstechnik der Organentnahme	5
	5. Probengewinnung und Gewebsanalysen	5
III.	ERGEBNISSE	7
	A. Hämodynamische Wirkung von Nifedipin	7
	1. Intravenöse Injektion vor Organentnahme	7
	2. Erweiterte hämodynamische Messungen	7
	B. Wirkung von Nifedipin auf den myokardialen Energiestoffwechsel	15
	1. Verlust energiereicher Phosphate	15
	2. Freisetzung von Laktat	22
IV.	DISKUSSION	24
	A. Hämodynamische Belastung und myokardialer Energiestoffwechsel	24
	1. Energiebedarf und Sauerstoffverbrauch	25
	2. Wirkung des Calciumantagonisten	26
	a) Myokardiale Kontraktionskraft und Energieumsatz	26
	b) Peripher vasodilatorische Wirkung	27
	3. Die Bedeutung des präischämischen Energiestatus	28

		Seite
	B. Beurteilung der Myokardprotektion durch Gewebsanalysen	30
	1. Energiestoffwechsel im anoxischen Myokard	31
	a) Adenylsäure-Phosphokreatinsystem	31
	b) Anaerobe Glykolyse	34
	2. Wirkung des Calciumantagonisten in Anoxie	36
V.	ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUßFOLGERUNGEN	38
VI.	SUMMARY AND CONCLUSIONS	43
VII.	LITERATUR	47
VIII.	SCHLUßBEMERKUNG	60
IX.	LEBENSLAUF	61

I.EINLEITUNG

Die Chirurgie am offenen Herzen bedingt den vorübergehenden Ersatz der Funktionen von Kreislauf und Atmung durch die Herz-Lungen-Maschine. Darüberhinaus erfordert eine Vielzahl cardiochirurgischer Eingriffe sowohl die Unterbrechung der natürlichen Koronarzirkulation als auch die Stillegung der mechanischen Aktivität des Myokards, die induzierte Kardioplegie. Auf einfachste und in der Praxis häufige Weise geschieht dies in Form des anoxischen Herzstillstandes (COOLEY et al.,1958), der durch Abklemmung der Aorta ascendens eingeleitet wird. Der nutzbaren Operationszeit sind unter diesen Bedingungen enge Grenzen gesetzt, da das anaerobe Myokard trotz erheblicher Steigerung des glykolytischen Durchsatzes (WOLLENBERGER et al., 1968; KÖBLER et al., 1970) seinen Energiestoffwechsel nicht aufrecht zu erhalten vermag (GERLACH et al.,1963; BRETSCHNEIDER,1964). In der Folge kommt es zu einem raschen Abfall der intrazellulären Konzentrationen energiereicher Phosphate, und mit dem Erreichen einer kritischen Grenzkonzentration dieser Substrate ist die Wiederbelebung des Myokards in Frage gestellt (SPIECKERMANN,1973; BRETSCHNEIDER et al., 1975).

Als Konsequenz ergibt sich die Notwendigkeit einer metabolischen Protektion des ischämischen Herzens mit dem Ziel, anoxische Schäden zu verhindern und längerdauernde Eingriffe überhaupt erst zu ermöglichen.

Gemeinsame Grundlage der meisten heute klinisch eingesetzten Verfahren der Myokardprotektion ist die systemische und selektiv kardiale Hypothermie (GOLLAN,1954), die von SHUMWAY (1959) in die Klinik eingeführt wurde. Ihre protektive Wirkung, die bei einer Senkung der Temperatur um 10°C die Ischämietoleranz etwa verdoppelt, läßt sich durch eine Kombination mit geeigneten pharmakologischen Maßnahmen verstärken. Hierzu gehören insbesondere Eingriffe in den Elektrolytstoffwechsel. MELROSE (1955) in-

augurierte die Stillegung des Herzens durch intrakoronare Injektion von Zitrat, der Kaliumstillstand geht auf Arbeiten von EFFLER et al. (1956), KOLFF et al. (1956), sowie ISSELHARD et al. (1965) zurück. Auch die Stillegung des Herzens durch Magnesium (HÖLSCHER,1965; KIRSCH,1970; MENDLER et al.,1971) ist experimentell und klinisch vielfach erprobt. Die Infusionskardioplegie nach BRETSCHNEIDER (1964) basiert auf dem extrazellulären Entzug von Natrium und Calcium in Verbindung mit Procaingabe.

In neuerer Zeit gelang CLARK et al. (1977,1981) der Nachweis, daß durch Gabe des Calciumantagonisten Nifedipin die postischämische Erholung des Herzens verbessert werden kann. Als mögliche Wirkungsmechanismen des Calciumantagonismus kommen unter anoxischen Bedingungen sowohl eine bessere Erhaltung des myokardialen Energiestoffwechsels als auch eine Beschleunigung der postischämischen Restitutionsvorgänge (HENRY et al.,1978) in Betracht. Dagegen ist fraglich, ob am stillstehenden Herzen die Konservierung von chemischer Energie durch Eingriffe in die elektromechanische Koppelung erfolgen kann (FLECKENSTEIN,1980). Da andererseits die Erholungsfähigkeit des Myokards ausreichende Reserven an energiereichem Phosphat voraussetzt (BRETSCHNEIDER et al.,1975), sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob der Calciumantagonist Nifedipin unter Anoxie eine Wirkung auf die Dynamik des Energiestoffwechsels und der Glykolyse besitzt.

II. METHODIK

1. Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden an 18 Bastardhunden beiderlei Geschlechts von 18-23 kg Körpergewicht durchgeführt. Von diesen Tieren erhielten 7 Placebo und dienten als Kontrolle. Weitere 7 Tiere wurden mit Nifedipin behandelt und bildeten die Versuchsgruppe. Bei 4 Tieren wurden erweiterte hämodynamische Messungen zur Kreislaufwirkung von Nifedipin über mehrere Stunden durchgeführt.

2. Narkose und Überwachung

Die Narkose wurde mit 20 mg/kg Körpergewicht Pentobarbital-Natrium[1] intravenös eingeleitet und durch Dauerinfusion von 10 mg/kgxh Piritramid[2] fortgeführt. Nach Intubation wurden die Tiere durch einen Volumen-Zeit-gesteuerten Respirator[3] mit Sauerstoff und Lachgas im Verhältnis 1:1 beatmet. Bei einer Atemfrequenz von 20/min betrug das Atemzeitvolumen 200 ml/kgxmin und das Verhältnis von Inspirations- und Expirationsdauer 1:2. Sobald die Pleura eröffnet war, wurde ein positiver endexpiratorischer Druck von 5 cm H_2O eingestellt. Relaxierung erfolgte mit 3 mg Pancuroniumbromid[4].

Die Ableitung des EKG[5] erfolgte über Nadelelektroden. Zur Messung des aortalen und zentralvenösen Druckes[6] sowie zur Infusion wurden 3,5 mm starke Gefäßkatheter in die Femoralgefäße einer Seite eingelegt.

---

[1] Nembutal^{R}, Deutsche Abbott GmbH, Ingelheim
[2] Dipidolor^{R} Janssen GmbH, Düsseldorf
[3] Servo-Ventilator 900, Drägerwerke AG, Lübeck
[4] Pancuronium^{R}, Organon Teknica,München
[5] ECG-Coupler, Gould-Brush-Instr.,USA
[6] Druckwandler P 23 Db, Statham Lab.Inc., USA

3. Hämodynamische Messungen

Zur Untersuchung der akuten hämodynamischen Veränderungen nach intravenöser Gabe von Nifedipin wurden bei 4 Versuchstieren die folgenden Größen zusätzlich gemessen:

a) Spitzendruck und enddiastolischer Druck (LVP, LVedP) im linken Ventrikel mit einem Katheterspitzenmanometer[7], das über die Femoralarterie eingeführt wurde.

b) Das Herzzeitvolumen (CO) mit einem elektromagnetischen Strömungsmesser[8], der um die Aorta ascendens plaziert wurde.

c) Das Stromvolumen in der linken vorderen Kranzarterie (Q_{LAD}), ebenfalls elektromagnetisch.

d) Der pulmonalarterielle Druck (PAP) mit einem flüssigkeitsgefüllten Druckwandler[6], über einen 1,5 mm starken Gefäßkatheter, der durch eine Stichinzision in die Pulmonalarterie vorgeschoben und mit einer Tabaksbeutelnaht fixiert war.

e) Die koronarvenöse Sauerstoffsättigung (SO_{2coro}) mit einem Fiberoptik-Oxymeter[9], dessen Gefäßkatheter über V. jugularis externa in den Koronarsinus vorgeschoben wurde.

Alle hämodynamischen Variablen wurden auf einem 8-Kanal-Schreiber[10] fortlaufend registriert und parallel dazu auf einem Großbild-Monitor[11] zur Beobachtung dargestellt.

---

[7] Millar Instr., USA

[8] SP 2002, Statham Instr., USA

[9] Hämoreflektometer, Fa. Schwarzer, MÜnchen

[10] Mark 481, Gould-Brush-Instr., USA

[11] 8-CH-Monitor, Gould-Brush-Instr., USA

4. Operationstechnik der Organentnahme

In Seitenlage der Versuchstiere erfolgte die Thorakotomie im 5. Intercostalraum links. Das Perikard wurde parallel zum Verlauf des Nervus phrenicus eröffnet und an den Rand des Operationsfeldes genäht. Die großen Gefäße Aorta ascendens, Arcus aortae, Truncus brachiocephalicus, Arteria subclavia sinistra und Venae cavae wurden dargestellt und mit vorgelegten Ligaturen versehen. Darauf erfolgte die intravasale Gerinnungshemmung durch Injektion von 200 IE Heparin/kg KG[12].

Nach Registrierung der Meßwerte während einer hämodynamisch stabilen Vorperiode wurde 1 Ampulle Nifedipin[13] entsprechend 0,2 mg intravenös gegeben. Dies entspricht für einen Hund von 20 kg Körpergewicht einer Dosis von 10 µg/kg. In der Kontrollgruppe wurde zu diesem Zeitpunkt das von der Herstellerfirma gelieferte Placebo injiziert.

Genau 3 Minuten nach der Injektion der Versuchslösung wurde die myokardiale Ischämie eingeleitet. Dies geschah durch Entnahme des druckentlasteten Herzens, wobei zunächst die Hohlvenen, sodann A. pulmonalis und Aorta und schließlich die Vorhöfe an den Stellen der vorgelegten Ligaturen durchtrennt wurden. Die Herzen wurden sofort durch Abspülen von anhaftendem Blut befreit und in ein temperaturkonstantes Bad mit Ringerlösung von 22°C verbracht.

5. Probengewinnung und Gewebsanalysen

Eine Minute nach Eintritt der Ischämie wurden die ersten der Gewebsproben von etwa 500 mg aus dem linken Ventrikel durch Messerschnitt entnommen und sofort durch Frierstopp

---

[12] Thrombophob^{R}, Nordmark GmbH, Hamburg
[13] Adalat^{R}, Fa. Bayer AG, Wuppertal

in flüssigem Stickstoff fixiert (BERGMEYER 1962).
Von apikal nach basal fortschreitend erfolgte die Entnahme weiterer Proben aus dem linken Ventrikel zu folgenden Zeitabständen: 3,5,10,15,20,25,30,40,50,60,70,80,100, 120 und 140 Minuten.

Die Aufbereitung der gefrorenen Gewebsproben geschah unter flüssigem Stickstoff nach einem in diesem Labor entwickelten Verfahren (DENKERT 1973). Dabei schließt sich einer Zerkleinerung durch Mörsern die Enteiweißung und Extraktion in 6%iger Perchorsäure an. Hierzu wird ein Messerhomogenisator[14] verwendet. Nach Zentrifugieren in der Kälte erfolgt die Neutralisation des perchlorsauren Überstandes mit K_2CO_3. Im filtrierten Gewebsextrakt wurden mit enzymatisch-optischen Methoden die folgenden Metabolite des Energiestoffwechsels und der anaeroben Glykolyse gemessen: Kreatinphosphat (CP), Adenosintri-,di-, und monophosphat (ATP,ADP,AMP), sowie Milchsäure (MS).
Berechnet wurden ferner die Summe der Adeninnukleotide (SAP) sowie der Quotient ATP/ADP.
Bezüglich der Einzelheiten der Methodik sei auf Bergmeyer (1962) sowie Denkert (1973) verwiesen.

Statistischen Methoden zur Bildung der Mittelwerte, der Berechnung der Standardabweichung sowie des mittleren Fehlers des Mittelwertes diente ein Tischrechner[15], dessen graphische Ausgabeeinheit auch zur Darstellung der Diagramme in dieser Arbeit verwendet wurde. Zur Prüfung der Signifikanz wurde der Student-T-Test verwendet, die Irrtumswahrscheinlichkeit betrug 5%.

---

[14] Ultra-Turrax, Fa. Janke u.Kunkel KG, Staufen i.Br.
[15] HP 9845 A, Fa. Hewlett-Packard, Böblingen

III. ERGEBNISSE

A. HÄMODYNAMISCHE WIRKUNG VON NIFEDIPIN

1. Intravenöse Injektion vor Organentnahme

Im Verlaufe der 14 Versuche zur Wirkung von Nifedipin auf die Konzentration der Metabolite des Energiestoffwechsels im ischämischen linksventrikulären Myokard wurden lediglich der arterielle und zentralvenöse Druck sowie das EKG fortlaufend registriert. Unmittelbar nach der Injektion von 0,2 mg Nifedipin wurde ein Abfall des arteriellen Druckes von 116 ± 9 mm Hg auf im Mittel 49 ± 3 mm Hg beobachtet, also auf 42% des Ausgangswertes. Dieses Wirkungsmaximum war nach ca. 1 min erreicht (Abb. 1). Im weiteren Verlauf stieg der arterielle Druck wieder an und betrug nach 3 min, also zum Zeitpunkt der Organentnahme, 61 ± 4 mm Hg entsprechend 53% des Ausgangswertes (Tab.I) Der zentralvenöse Druck betrug vor der Injektion im Mittel 6 ± 1,5 mm Hg, er fiel unter der Wirkung von Nifedipin auf 4,5 ± 2 mm Hg im Verlauf einer Minute ab und blieb dann unverändert. Die Herzfrequenz verminderte sich nach der Injektion von 127 ± 6 auf 122 ± 7 nicht signifikant. Nach der Gabe von Placebo im Lösungsmittel der Wirksubstanz waren keinerlei hämodynamische Effekte zu beobachten (Tab. I).

2. Erweiterte hämodynamische Messungen

Die Durchführung weitergehender hämodynamischer Untersuchungen kann durch die erforderliche kardiale Instrumentierung zu einer Beeinflussung des myokardialen Energiestoffwechsels führen und interferiert mit einer schnellen Einleitung der Ischämie und der Organentnahme. Zur qualitativen Demonstration der unmittelbaren Wirkung von Nifedipin auf weitere Funktionsparameter dienten daher Versuche an 4 Tieren, bei denen keine Organentnahme erfolgte und die Beobachtungszeit mehrere Stunden betrug.

Repräsentative Registrierungen hämodynamischer Veränderungen nach intravenöser Injektion von Nifedipin sind in den Abb. 1 und 2 wiedergegeben. Unmittelbar nach Gabe der Substanz kommt es zu einer Abnahme des peripheren Kreislaufwiderstandes um ca. 50%, die sich in einem entsprechenden Abfall des arteriellen Blutdruckes bei nahezu unverändertem Herzzeitvolumen ausdrückt. Das Maximum der Wirkung ist nach 1 min erreicht. Bei gleichbleibender Herzfrequenz findet sich zu diesem Zeitpunkt die Austreibungsphase um ca. 30% verlängert.

Tab. I : Wirkung von Nifedipin auf Herzfrequenz, arteriellen und zentralvenösen Blutdruck bei 18 - 23 kg schweren Hunden

	Kontrolle			1 min			3 min		
	AoP	CVP	HR	AoP	CVP	HR	AoP	CVP	HR
Placebo	118 ±10	5,6 ±1,4	125 ±7	119 ±9	5,6 ±1,4	125 ±6	118 ±10	5,6 ±1,4	125 ±6
Nifedipin	116 ±9	6 ±1,5	127 ±6	49 ±3	4,5 ±2	122 ±7	61 ±4	4,8 ±1,5	124 ±7

Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen vom arteriellen und zentralvenösen Mitteldruck (mmHg) und Herzfrequenz (min^{-1}) aus jeweils 9 Versuchen vor sowie 1 und 3 min nach Injektion von 2 mg Nifedipin bzw. Placebo.

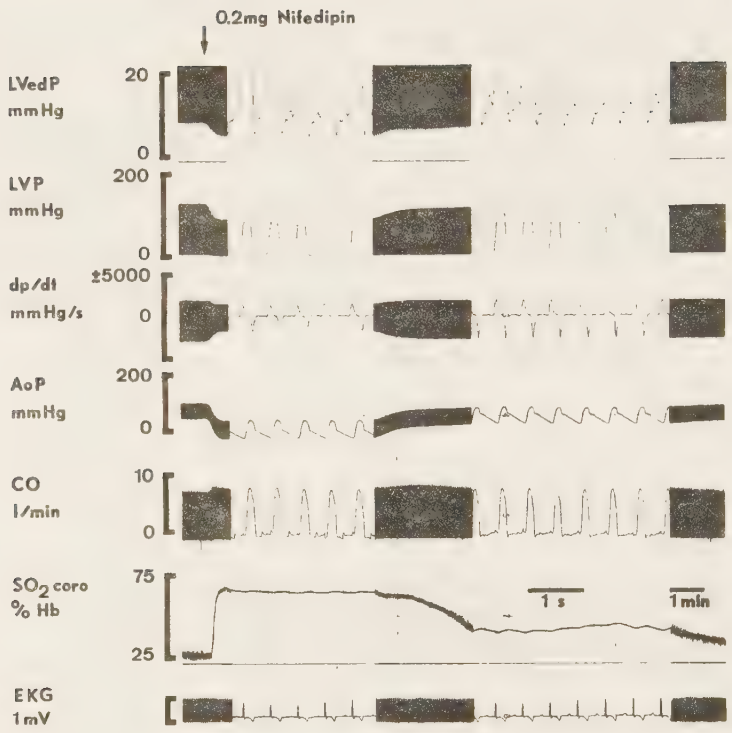

Abb. 1

Wirkung von Nifedipin auf Größen der zentralen Hämodynamik nach Injektion von 0,2 mg bei einem 22 kg schweren Hund. Originalregistrierung von enddiastolischem Druck (LVedP), Spitzendruck (LVP) und Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt) im linken Ventrikel, Blutdruck (AoP) und Blutfluß (CO) in der Aorta ascendens, koronarvenöser Sauerstoffsättigung ($SO_{2\ coro}$) und EKG.
Der LVedP vor Injektion betrug 13 mm Hg, danach 10 mm Hg.

Die Abnahme des linksventrikulären Spitzendruckes um 40 - 60% ist von einer Verminderung der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit um 30 - 40% begleitet. Eine noch stärker ausgeprägte Abnahme um 45 - 65% erfährt die Relaxationsgeschwindigkeit. Als Ausdruck einer ebenfalls gesenkten Vorbelastung nimmt in den gezeigten Beispielen der enddiastolische linksventrikuläre Druck von 13 auf 10 mm Hg bzw. von 5 auf 3 mm Hg ab. Bei hohen enddiastolischem Ausgangsdruck (Volumenvorbelastung, Abb. 1) wird dabei eine geringfügige Zunahme des Schlagvolumens um ca. 10% beobachtet, bei niedrigem Ausgangsdruck sinkt das Schlagvolumen dagegen vorübergehend um etwa den gleichen Betrag ab.

Eine Zunahme der Koronardurchblutung um zunächst 30% ist ebenfalls sofort nach Injektion zu beobachten (Abb. 2). Die maximale Steigerung um 100% wird jedoch bei dieser Größe erst nach ca. 3 Minuten erreicht, nachdem der diastolische Koronarperfusionsdruck von zunächst 35 mm Hg wieder auf 55 mm Hg angestiegen ist und so die Gefäßdilatation hämodynamisch voll wirksam werden kann.

Mit der Verringerung von Vor- und Nachlast des Herzens geht bei gleichzeitiger Steigerung der Koronardurchblutung eine deutliche Zunahme der koronarvenösen Sauerstoffsättigung von im Mittel 30% auf 70% einher. Auch diese Veränderung erreicht ihr Maximum 1 - 3 min nach Injektion und klingt dann ab. Die Rückbildungsgeschwindigkeit ist dabei von der applizierten Dosis abhängig: So wird eine koronarvenöse Sättigung von 50% nach Gabe von 0,2 mg Nifedipin innerhalb von 3 min wiedererreicht (Abb. 1), während derselbe Vorgang nach Gabe von 0,4 mg 6 min beansprucht. Im Gegensatz zu den hämodynamischen Parametern, die bei den untersuchten Dosierungen innerhalb von 10 min die Kontrollwerte wieder erreichten, bleiben die gesteigerte Koronardurchblutung und erhöhte koronarvenöse O_2-sättigung bis zu 30 min nach Gabe von Nifedipin nachweisbar.

Der Sauerstoffverbrauch zeigte seine stärkste Verminderung ca. 3 min nach Injektion. Aus der gemessenen arteriovenösen O_2-Differenz und der Koronardurchblutung ergab sich im Mittel der 4 Versuche für die Kontrollperiode ein O_2-Verbrauch von 8,1 ml/100g x min, 3 min nach Gabe von Nifedipin war dieser Wert auf 5,0 ml/100 g x min abgefallen.

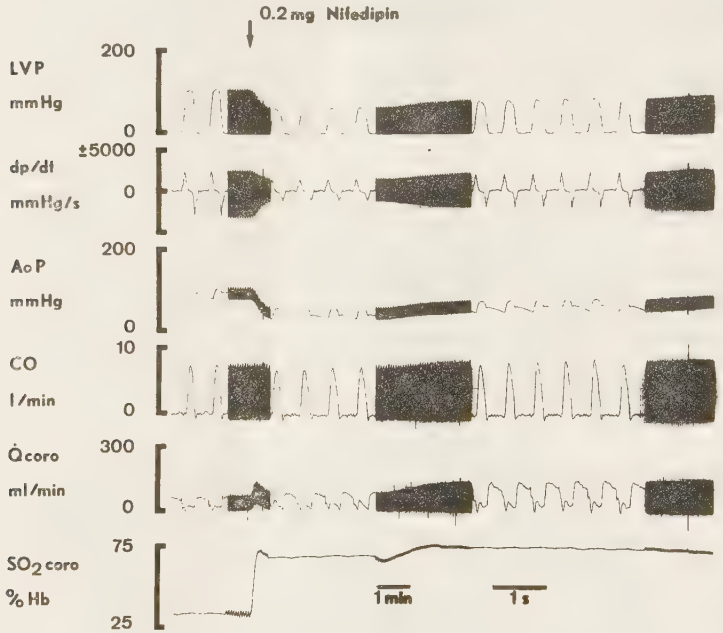

Abb. 2

Wirkung von Nifedipin auf Größen der zentralen Hämodynamik nach Injektion von 0,2 mg bei einem 19 kg schweren Hund. Originalregistrierung von Druck (LVP) und Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt) im linken Ventrikel, Druck und Blutfluß (AoP, CO) in der Aorta ascendens, Blutfluß in der A. coronaria desc. sin. (Q coro) und Sauerstoffsättigung im Koronarsinus (SO_2coro). Der enddiastolische Ventrikeldruck vor Injektion betrug 5 mm Hg.

Bei intravenöser Injektion von Nifedipin kommen dessen peripher vasodilatorische und myokardiale Wirkungen gleichzeitig zur Beobachtung. Zur isolierten Demonstration des myokardialen Effektes erfolgten daher intrakoronare Injektionen der Substanz. Dazu wurde der Ramus interventricularis der linken Koronararterie abgangsnah mit einer Nadel (0,35 mm Ø) punktiert, die mit einem Katheter (0,6 mm Ø) verbunden war. Die Wirkung der Injektion von 2,4 und 8 µg Nifedipin auf die koronarvenöse Sauerstoffsättigung zeigt Abb.3. Ausmaß und Dauer des Anstieges sind abhängig von der Dosis, die 1/100 bis 1/25 der systemisch verabreichten Menge betrug. Zu einer Veränderung der gleichzeitig registrierten Parameter der zentralen Hämodynamik kommt es bei intrakoronarer Injektion im gewählten Dosierungsbereich nicht.

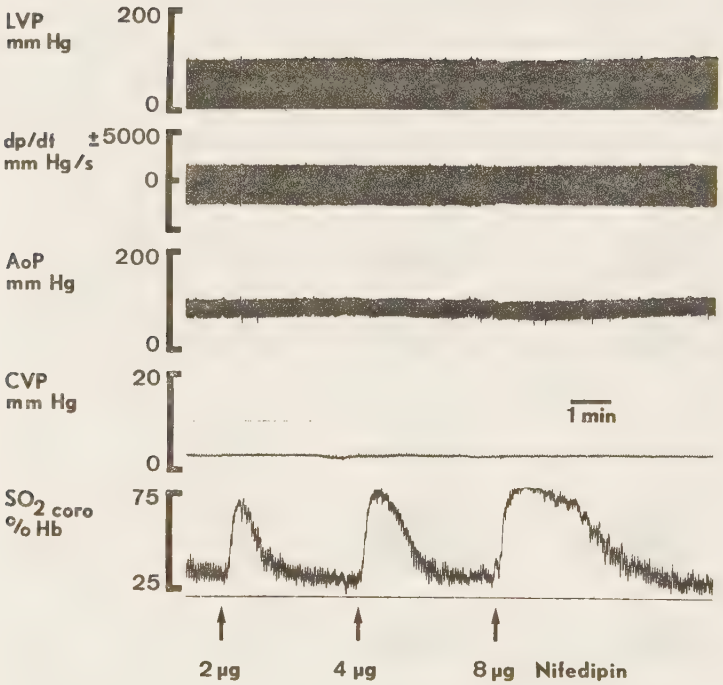

Abb. 3

Wirkung von intrakoronarer Injektion von Nifedipin auf die koronarvenöse Sauerstoffsättigung ($SO_{2\ coro}$). Druck und Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel (LVP,dp/dt), sowie aortaler und zentralvenöser Blutdruck (AoP,CVP) bleiben unbeeinflusst.

B. WIRKUNG VON NIFEDIPIN AUF DEN MYOKARDIALEN ENERGIESTOFFWECHSEL

Die ersten Gewebsproben wurden eine Minute nach Eintritt der Ischämie durch Abklemmung der Aorta ascendens gewonnen und sofort in flüssigem Stickstoff fixiert. Während dieser Zeit erfolgte die Exzision des noch schlagenden Herzens, wobei die Schnittführung auf Vorhofebene und durch die Wurzeln von Aorta und Pulmonalarterie gelegt wurde. Das isolierte Organ gelangte nach Abspülen von anhaftendem Blut in ein temperaturkonstantes Bad mit Ringerlösung von 22°C. In festgelegten Zeitabständen und fortschreitend in apikobasaler Richtung wurden nun über eine Anoxiezeit von 140 min weitere Entnahmen durchgeführt, so daß für jedes Herz insgesamt 16 Proben zur Verfügung standen. Die Meßwerte sämtlicher Myokardanalysen sind für die behandelten Tiere und die Kontrollgruppe in Tab. II und III zusammengefaßt.

1. Verlust energiereicher Phosphate

Bereits in der ersten Gewebsprobe zeigen die Metabolite des Phosphokreatin-Adenylsäuresystems eindeutige Unterschiede zwischen den Gruppen (Abb. 4), die mit Ausnahme des ADP signifikant sind: Mit 208% gegenüber den unbehandelten Tieren findet sich CP nach Gabe von Nifedipin am stärksten erhöht, gefolgt von 115% für ATP, während die niederenergetischen Stufen ADP und AMP 18% bzw. 36% unter den Kontrollwerten liegen.Dieser metabolische Status spiegelt eine Verschiebung des Phosphorylierungsniveaus zugunsten höherenergetischer Stufen wieder und ist als Ausgangssituation für die Veränderungen im Verlauf der anschließenden Anoxie von 140 min Dauer zu betrachten.

Tab.II: Myokardiale Gewebsgehalte von Metaboliten des Energiestoffwechsels bei 7 Hundeherzen im Verlaufe einer Anoxie von 140 min Dauer bei 22°C. Eine Vorbehandlung mit 10 µg/kg Nifedipin erfolgte 3 min vor Einleitung der Ischämie.

Zeit	CP	ATP	ADP	AMP	LAC	SAP	AT/AD
1	3.21	4.20	1.44	0.71	2.12	6.35	2.92
	0.21	0.21	0.09	0.12	0.51		
3	1.38	4.20	1.56	0.67	5.07	6.43	2.69
	0.21	0.37	0.07	0.08	0.42		
5	1.00	4.25	1.68	0.78	6.17	6.70	2.53
	0.15	0.47	0.12	0.13	0.38		
10	0.86	4.16	1.69	0.67	7.49	6.52	2.47
	0.14	0.16	0.06	0.04	0.52		
15	0.77	3.49	1.58	0.68	8.13	5.75	2.21
	0.06	0.23	0.09	0.06	0.30		
20	0.74	3.39	1.54	0.68	9.14	5.61	2.20
	0.15	0.19	0.08	0.05	0.58		
25	0.71	3.18	1.41	0.61	10.40	5.20	2.26
	0.12	0.21	0.06	0.08	0.58		
30	0.68	3.20	1.48	0.70	11.73	5.38	2.16
	0.12	0.30	0.05	0.05	0.87		
40		2.85	1.29	0.58	12.29	4.72	2.21
		0.15	0.06	0.04	1.29		
50		2.91	1.28	0.69	13.54	4.70	2.27
		0.13	0.04	0.03	1.07		
60		2.64	1.26	0.57	14.43	4.47	2.10
		0.17	0.09	0.03	1.21		
70		2.62	1.16	0.52	15.61	4.30	2.26
		0.22	0.08	0.03	1.91		
80		2.55	1.13	0.51	16.87	4.19	2.26
		0.21	0.05	0.04	1.94		
100		2.21	1.06	0.51	19.21	3.78	2.08
		0.15	0.09	0.03	1.58		
120		2.20	1.05	0.49	21.57	3.74	2.10
		0.18	0.07	0.03	1.07		
140		1.96	0.95	0.40	25.58	3.31	2.06
		0.32	0.09	0.03	1.28		

Ergebnisse in min und µmol/g Frischgewicht; angegeben sind Mittelwerte und mittlerer Fehler des Mittelwerts (SEM)

Tab.III: Myokardiale Gewebsgehalte von Metaboliten des Energiestoffwechsels bei 7 Hundeherzen im Verlaufe einer Anoxie von 140 min Dauer bei 22°C.Eine Vorbehandlung mit Placebo erfolgte 3 min vor Einleitung der Ischämie.

Zeit	CP	ATP	ADP	AMP	LAC	SAP	AT/AD
1	1.54	3.66	1.76	1.10	2.54	6.52	2.08
	0.18	0.15	0.08	0.10	0.38		
3	0.93	3.66	1.82	0.90	6.48	6.38	2.01
	0.10	0.13	0.05	0.05	0.43		
5	0.83	3.40	2.00	0.97	7.93	6.37	1.70
	0.16	0.17	0.09	0.06	0.73		
10	0.54	2.98	1.82	0.96	8.85	5.76	1.64
	0.09	0.26	0.09	0.09	0.44		
15	0.52	2.75	1.68	0.95	10.30	5.38	1.64
	0.20	0.33	0.06	0.07	0.35		
20	0.62	2.85	1.52	0.85	11.50	5.22	1.88
	0.14	0.27	0.06	0.11	0.72		
25	0.45	2.48	1.40	0.83	12.47	4.71	1.77
	0.07	0.35	0.08	0.11	0.99		
30	0.37	2.41	1.47	0.85	13.42	4.73	1.64
	0.16	0.09	0.08	0.08	0.56		
40		2.29	1.25	0.76	14.92	4.30	1.83
		0.11	0.07	0.06	0.94		
50		2.21	1.05	0.67	16.07	3.93	2.10
		0.11	0.09	0.09	0.95		
60		2.09	1.15	0.68	18.21	3.92	1.82
		0.09	0.08	0.06	1.32		
70		2.21	0.96	0.67	18.75	3.84	2.30
		0.14	0.08	0.11	1.00		
80		2.02	0.99	0.62	19.63	3.63	2.04
		0.16	0.09	0.05	0.84		
100		1.94	0.98	0.56	22.69	3.48	1.98
		0.20	0.07	0.08	1.39		
120		1.77	0.98	0.47	26.24	3.22	1.81
		0.18	0.16	0.09	0.54		
140		1.62	0.84	0.50	26.24	2.96	1.93
		0.15	0.09	0.08	1.41		

Ergebnisse in min und µmol/g Frischgewicht; angegeben sind Mittelwerte und mittlerer Fehler des Mittelwerts (SEM).

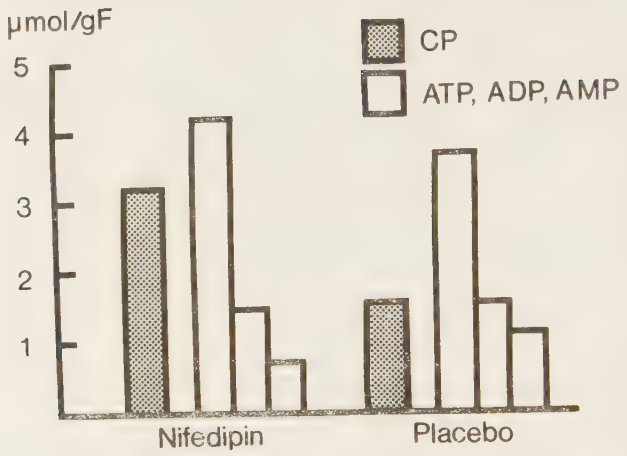

Abb. 4
Myokardialer Gehalt (linker Ventrikel) an CP, ATP,ADP und AMP nach einer Ischämie von 60 s Dauer. 3 min vor Eintritt der Ischämie erfolgte die Injektion von 0,2 mg Nifedipin (n=7) bzw. Placebo (n=7). Die Meßwerte bilden den Ausgangspunkt einer folgenden Ischämie von 140 min bei 22°C.

Die zeitliche Dynamik des Verlustes an energiereichem Phosphat während der ersten Stunde der Anoxie bei 22°C ist in Abb. 5 dargestellt. Ausgehend von einer höheren initialen Gewebskonzentration setzt der Abbau des ATP bei den behandelten Tieren nach 10 min ein. Im Gegensatz dazu beginnt der ATP-Verlust in der Kontrollgruppe bereits nach 3 min und von einem niedrigeren Niveau . Hat jedoch der Zerfall von ATP einmal begonnen, so erfolgt er in beiden Gruppen nach Betrag und Geschwindigkeit signifikant gleich: Die Kurve der behandelten Tiere ist also lediglich um die Differenzkonzentration 0,55 µmol/g FG nach oben und um die Zeitdifferenz 7 min nach rechts verschoben.

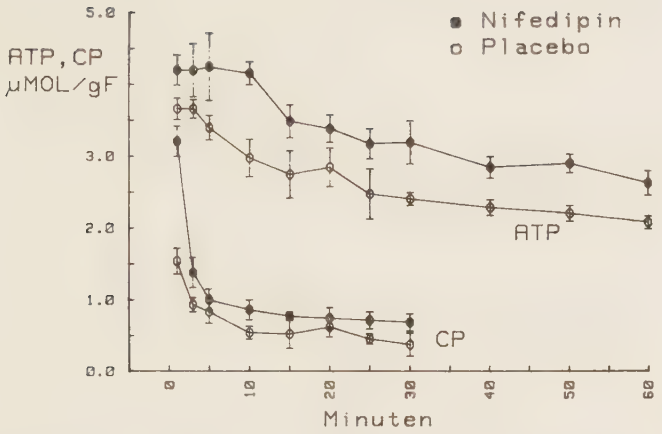

Abb. 5

Verlauf des myokardialen Gewebsgehaltes an ATP und CP während einer Ischämie von 60 min bei 22°C beim Hund. Vorausgegangen war die präischämische Injektion (3 min) von 0,2 mg Nifedipin (n=7) bzw. Placebo (n=7).

In ähnlicher Weise finden sich die Verlaufskurven für CP zeitlich und dem Betrag nach versetzt. Bereits nach 1 min ist die Gewebskonzentration des CP in der Kontrollgruppe auf ca. 25% des Normalwertes in situ abgefallen, vorbehandelte Herzen erreichen diesen Wert erst nach 3 min. Zu den Zeitpunkten des beginnenden ATP-Zerfalls, also nach 10 und 3 min, liegen die Gehalte von CP in beiden Gruppen bei ca. 1 µmol/g FG, was als Grenzkonzentration für die Übertragbarkeit energiereicher Phosphatgruppen aus CP auf das Adenylsäuresystem angesehen werden kann (s. Diskussion). Im weiteren Verlauf lassen sich auch für CP ebenso wie für ATP keine unterschiedlichen Zerfallsgeschwindigkeiten nachweisen, die Bestimmungsgrenze wird von den Kontrollen nach etwa 30 min erreicht.

Die Ausgangswerte für ADP werden nach Vorbehandlung um 18% vermindert gefunden (Abb. 6)..

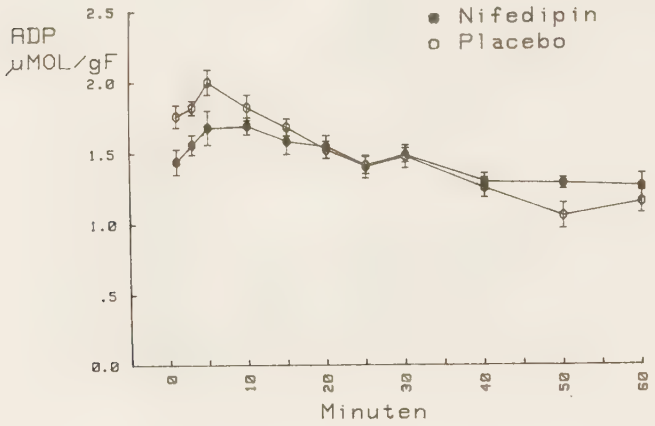

Abb. 6

Verlauf des myokardialen Gewebsgehaltes an ADP während einer Ischämie von 60 min bei 22°C beim Hund. Vorausgegangen war die präischämische Injektion (3 min) von 0,2 mg Nifedipin (n=7) bzw. Placebo (n=7).

Während der ersten Phase der Anoxie steigt der ADP-Gehalt durch Übertragung von Phosphatgruppen aus zerfallenden ATP zunächst an, um im weiteren Verlauf abzufallen. Die Geschwindigkeit des ADP-Verlustes ist dabei in der Versuchsgruppe geringer, so daß sich die Kurven zwischen der 20. und 30. Minute kreuzen. Die weitere Dephosphorylierung des ADP zu AMP findet ihren Ausdruck im Verlauf der Gewebsgehalte von AMP, die in Abb. 7 dargestellt sind. Bereits zu Beginn zeigt die Kontrollgruppe höhere Konzentrationen dieses Metaboliten und im Verlauf der ersten Stunde in Anoxie einen deutlich schnelleren Verlust dieser letzten phosphorylierten Stufe der Adeninnukleotide.

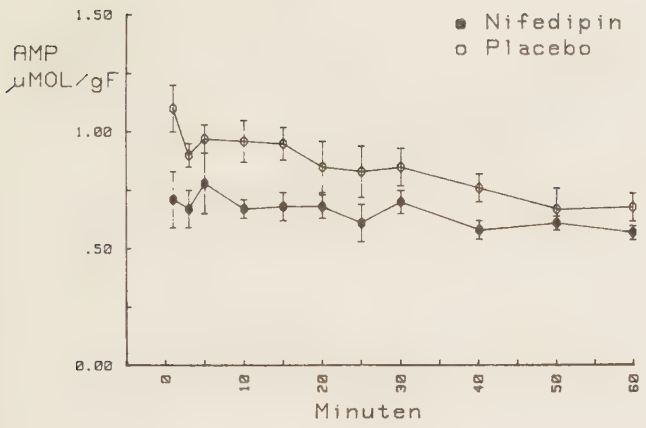

Abb. 7

Verlauf des myokardialen Gewebsgehaltes an AMP während einer Ischämie von 60 min bei 22°C beim Hund. Vorausgegangen war die präischämische Injektion (3 min) von 0,2 mg Nifedipin (n=7) bzw. Placebo (n=7).

Eine zusammenfassende Beurteilung der Veränderungen im Adenylsäuresystem wird durch die Darstellung des Zeitverlaufes der Summe der Adeninnukleotide ATP,ADP und AMP (SAP) erleichtert, die in Abb. 8 für die gesamte Beobachtungsdauer gegeben wird. Die identischen Ausgangswerte für die beiden Gruppen machen erneut deutlich, daß initial lediglich eine Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten höher phosphorylierter Stufen stattgefunden hat. Die vollständige Dephosphorylierung zu Adenosin, also der Beginn des Abfalls von SAP, setzt nach Vorbehandlung mit Nifedipin nur später ein, auch bei diesem Parameter bleibt die Geschwindigkeit der anaeroben Veränderungen weitgehend unbeeinflusst. Die quantitative Auswirkung der Vorbehandlung ist jedoch auch hier erheblich, da beispielsweise ein gleicher myokardialer Gesamtgehalt an Adeninnukleotiden von 4 µmol/g FG von der Kontrollgruppe bereits nach 40 min, in der Versuchsgruppe dagegen erst nach 80 min erreicht wird.

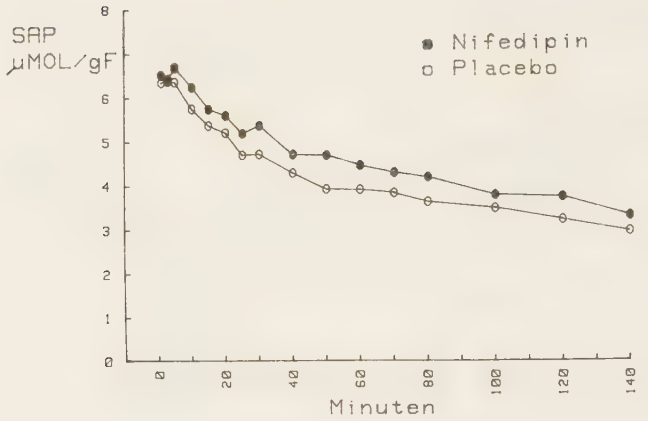

Abb. 8
Verlauf der Summe der Adeninnukleotide während einer Ischämie von 140 min bei 22°C beim Hund. Vorausgegangen war die präischämische Injektion (3 min) von 0,2 mg Nifedipin (n=7) bzw. Placebo (n=7).

2. Freisetzung von Laktat

Mit dem Eintritt der vollständigen myokardialen Ischämie kommt es in beiden Gruppen sofort zu einer Aktivierung der anaeroben Glykolyse und damit zur Akkumulation von Laktat als Endprodukt der glykolytischen Energiegewinnung (Abb.9). Sie beginnt bei nahezu identischen Ausgangswerten. Während die Endgeschwindigkeit der Laktatfreisetzung ab der 5. Minute in beiden Gruppen mit ca. 0,2 µmol/g FG x min gleich ist, zeigen sich deutliche Unterschiede in der initialen Beschleunigung der glykolytischen Aktivität. So werden in den ersten 3 min der Anoxie in der Kontrollgruppe 3,94 gegenüber nur 2,95 µmol/g FG in der behandelten Gruppe an Laktat freigesetzt. Die geringere Geschwindigkeit der Laktatfreisetzung bleibt bei den behandelten Tieren nur so lange zu beobachten, wie die Phase des ATP-Zerfalls noch nicht begonnen hat. Die Unterschiede der Gewebskonzentrationen im weiteren Verlauf sind damit lediglich Ausdruck einer verzögerten Aktivierung der anaeroben Glykolyse aufgrund eines später einsetzenden Verlustes von energiereichem Phosphat (s. Diskussion).

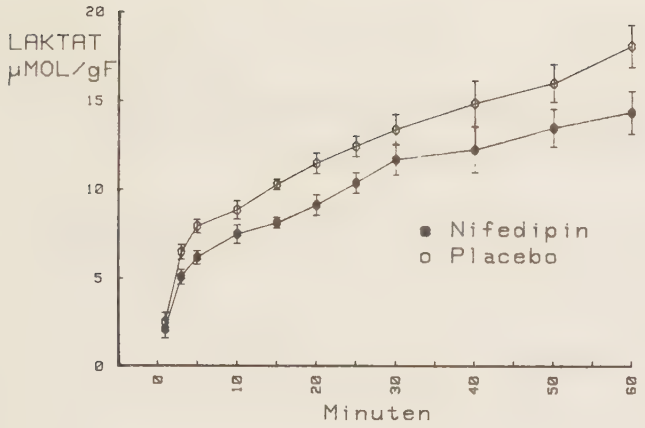

Abb. 9

Verlauf des myokardialen Gewebsgehaltes an Laktat während einer Ischämie von 60 min bei 22°C beim Hund. Vorausgegangen war die präischämische Injektion (3 min) von 0,2 mg Nifedipin (n=7) bzw. Placebo (n=7).

IV. DISKUSSION

A. HÄMODYNAMISCHE BELASTUNG UND MYOKARDIALER ENERGIESTOFFWECHSEL

Über einen weiten Bereich physiologischer Belastungszustände ist der Energieumsatz des Herzens eng mit dem Sauerstoffverbrauch des Myokards korreliert (BRETSCHNEIDER,1961;1971).
Der aktuelle Energiebedarf des schlagenden Herzens unterliegt dabei einer Reihe physikalischer Determinanten, zwischen denen eine wechselseitige Abhängigkeit besteht (SONNENBLICK,1968). Es sind dies:

1. - die intramyokardiale Wandspannung (preload)
2. - die Verkürzungsgeschwindigkeiten der Muskelfasern
3. - die äußere Herzarbeit (afterload)
4. - die Herzfrequenz
5. - der basale Stoffwechsel
6. - die Temperatur

Unter Ruhebedingungen werden zwischen 8 und 10 ml Sauerstoff pro 100 g x min verbraucht; der Bedarf des leerschlagenden Herzens ist etwa auf die Hälfte dieses Wertes reduziert (MCKEEVER et al., 1958; HOFFMEISTER et al.,1959), maximale Arbeitsbelastung steigert den Sauerstoffbedarf auf das 4-fache gegenüber dem Ruhezustand (KETTLER,1971). Der Sauerstoffbedarf des flimmernden Herzens findet sich gegenüber dem leerschlagenden Zustand um etwa 20% erhöht (SENNING,1952; HOTTENROTT,1974), kann jedoch bei zunehmender myokardialer Wandspannung noch über den des arbeitenden Herzens ansteigen (SEBENING et al.,1964). Der Ruhesauerstoffverbrauch des mechanisch inaktiven Myokards wurde von BONHOEFFER et al. (1964) bestimmt: Er beträgt für das normotherme, kardioplegisch stillgestellte Herz 0,6 ml/100 g x min.
Nach Injektion des Calciumantagonisten Nifedipin wurden

akute hämodynamische Veränderungen beobachtet, deren Bedeutung für den myokardialen Energiestoffwechsel eingehender zu besprechen sind.

1. Energiebedarf und Sauerstoffverbrauch

Unter Normalbedingungen wird die Sauerstoffzufuhr stets dem Energiebedarf des Myokards angepaßt, es besteht eine eindeutige Beziehung zwischen Mechanik und Energetik. Auf dieser Grundlage wurde von BRETSCHNEIDER (1971) eine Formel für die Bestimmung des myokardialen Sauerstoffbedarfs entwickelt und verifiziert, die für einen weiten Bereich hämodynamischer Belastungsbedingungen Gültigkeit besitzt (BRETSCHNEIDER und HELLIGE,1976). Für die Berechnung werden fünf additive Komponenten berücksichtigt, wobei neben dem Basalstoffwechsel und dem Bedarf für die elektrophysiologischen Prozesse und die Inaktivierung des kontraktilen Systems besonders die Spannungsentwicklung während der Anspannung und die Haltebetätigung während der Auswurfphase Eingang finden. Die Eingangsgrößen einer derartigen Berechnung des O_2-Bedarfs stehen aus den eigenen hämodynamischen Messungen zur Verfügung. Danach ergibt sich für die Kontrollperiode ein mittlerer O_2-Bedarf von 8,3 ml/100 g x min, drei Minuten nach Injektion von Nifedipin war dieser Wert auf 5,4 ml/100 g x min abgefallen. Gleichzeitig wurde jedoch der Sauerstoffverbrauch aus arteriovenöser O_2-Differenz und Koronardurchblutung direkt gemessen, wobei die entsprechenden Werte 8,1 und 5,0 ml/100 g x min betrugen. Der Vergleich von berechnetem Bedarf und gemessenem Verbrauch ergibt also eine nahezu vollständige Übereinstimmung. Daraus darf geschlossen werden, daß unter der Wirkung von Nifedipin die feste Proportion der chemo-mechanischen Energietransformation , die von BYON und FLECKENSTEIN (1969) für den Papillarmuskel nachgewiesen wurde, auch am intakten Tier unbeeinflußt bleibt.

2. Wirkung des Calciumantagonisten

Die beobachtete Abnahme des Energieumsatzes um 40% ging mit einer Verschiebung des Gleichgewichtes der energetischen Phosphate zugunsten höher energetischer Stufen einher. Diese akute Wirkung des Calciumantagonisten Nifedipin ist als kombinierter Effekt eines direkten kardialen Angriffs der Substanz und ihrer peripher vasodilatorischen Komponente zu deuten (KIRCHHEIM und GROSS,1975; HAGEMANN et al., 1975; HENRY et al.,1978; KALTENBACH et al.,1979). Von den vielfältigen Wirkungen der Calciumantagonisten (FLECKENSTEIN,1975; 1980; SCHOLZ,1980) sollen hier daher nur diejenigen diskutiert werden, die für akute Änderungen des myokardialen Energieumsatzes direkt und indirekt Bedeutung besitzen. (Übersichten bei LOCHNER et al.,1975; sowie FLECKENSTEIN und ROSKAMM,1980).

a) Myokardiale Kontraktionskraft und Energieumsatz

Der letzte Schritt des Vorganges der elektromechanischen Koppelung besteht in der calciumabhängigen Aktivierung der Myofibrillen-ATPase. Die Menge an ATP, die im kontraktilen System utilisiert werden kann, und damit Energieumsatz (10 kcal/mol ATP) und Kontraktionskraft sind von der Verfügbarkeit extrazellulären Calciums direkt abhängig. Dabei besteht eine strenge Korrelation zwischen der Menge von Calcium, die durch die sogenannten "langsamen Kanäle" in die Zelle eindringt und der entwickelten mechanischen Spannung (SPÄH und FLECKENSTEIN,1980). Die Wirkung der unter der Bezeichnung Calciumantagonisten bekannt gewordenen Substanzgruppe, als deren potentester Vertreter das Nifedipin gilt, besteht in einer selektiven Hemmung des Calciumeinstroms. Ihr Angriffspunkt scheint dabei weniger in einer Blockierung der langsamen Kanäle selbst, als vielmehr in einer Verdrängung von Calcium aus vorgeschalteten Speichern in der Sarkolemm-Membran zu bestehen (NAYLER und SZETO,1972).

Die Hemmung der Kontraktionskraft ist dosisabhängig und durch einen Überschuß an Calcium kompetitiv reversibel. Ebenso antagonistisch wirken ß-Mimetika, besonders Isoproterenol, die selbst in Anwesenheit von Calciumantagonisten die Kapazität der Calciumspeicher wiederherstellen.

Jede Einschränkung des transmembranösen Calciumeinstroms hemmt gleichzeitig ATP-Spaltung, Spannungsentwicklung und Sauerstoffbedarf. So konnten BYON und FLECKENSTEIN (1972) eine lineare Abhängigkeit zwischen Sauerstoffverbrauch und isometrischer Kontraktionskraft isolierter Kaninchen-Papillarmuskeln über einen weiten Dosierungsbereich von Nifedipin demonstrieren. Bei genügend hoher Konzentration des Calciumantagonisten läßt sich die mechanische Aktivität des Myokards vollständig unterdrücken, wobei der O_2-Verbrauch dem Basalstoffwechsel entspricht (FLECKENSTEIN, 1980).

b) Peripher vasodilatorische Wirkung

Ebenso wie an der Arbeitsmuskulatur des Myokards besitzt Calcium eine entscheidende Rolle als Mittlersubstanz zwischen Membranerregung und Kontraktion an der glatten Gefäßmuskulatur. Die höchste Empfindlichkeit gegenüber Calciumantagonisten besitzen die Koronararterien (VATER, 1975) gefolgt von Pfortader und den Arterien von Hirn, Nieren und Darm (ONO et al.,1974; BROBMANN et al.,1980). Die Gefäßwirkungen sind bereits bei einer Dosis ausgeprägt, die am Myokard nur geringe Effekte erkennen läßt (FLECKENSTEIN-GRÜN und FLECKENSTEIN,1980).

Nach akuter Gabe von Nifedipin wird daher übereinstimmend beim Hund (HAGEMANN et al.,1975; KIRCHHEIM und GROSS, 1975) und ebenso beim Menschen (LYDTIN et al.,1975,KALTENBACH et al.,1979; LICHTLEN et al.,1980) eine ausgeprägte Abnahme des peripheren Widerstandes beobachtet. Abhängig vom Wachzustand bzw. von der Narkoseform und -tiefe wird diese primäre Wirkung in unterschiedlicher Weise

durch pressorezeptorische und ß-adrenerge Kompensationsvorgänge beantwortet, so daß sich Blutdrucke und Herzzeitvolumen nicht einheitlich verhalten. In den eigenen Experimenten wurde in Übereinstimmung mit HAGEMANN et al. (1975) unter Volumenvorbelastung eine Steigerung des HZV gefunden. In jedem Fall übersteigt jedoch die koronare Vasodilatation quantitativ die periphere Gefäßwirkung.

Als hämodynamische Konsequenz der akuten Gabe von Nifedipin ergibt sich demnach eine Verminderung von Vor- und Nachlast des Herzens bei gleichzeitiger Senkung der Inotropie und Kontraktilität. Bei erhaltendem oder sogar gesteigertem Sauerstoffangebot resultieren diese Veränderungen in der beobachteten Verschiebung des instantanen Gleichgewichtes der energiereichen Phosphate in Richtung eines höheren Phosphorylierungsgrades, und damit in der Schaffung besserer metabolischer Ausgangsbedingungen für eine folgende ischämische Belastung.

3. Die Bedeutung des präischämischen Energiestatus

Die Ischämietoleranz des Myokards, also die Dauer einer Anoxie, nach der eine vollständige funktionelle Wiederherstellung nach kurzer Reperfusion möglich ist, wurde von SPIECKERMANN (1973) als "praktische Grenze der Wiederbelebbarkeit" definiert. Sie ist gekennzeichnet durch einen kritischen Abfall des myokardialen ATP-Gehaltes auf ca. 70% des Ausgangswertes und in normothermer Anoxie nach 5 bis 10 min erreicht. Damit ist bei unbeeinflusster Geschwindigkeit des anaeroben ATP-Zerfalls die Ischämietoleranz abhängig vom präischämischen Energiestatus des Myokards.

Die sogenannte "Vorgeschichte" des anoxischen Herzens unterliegt Einflüssen insbesondere durch die Narkose. So

findet sich unter Halothan-Anästhesie die Ischämietoleranz gegenüber protahierter Barbituratnarkose mehr als verdoppelt, die Aethernarkose nimmt eine Zwischenstellung ein (SPIECKERMANN et al.,1969). Besonders günstige Ausgangsbedingungen lassen sich erreichen, wenn unter Halothannarkose der Ischämie eine hämodynamische Entlastung durch partielle extrakorporale Zirkulation vorausgeht. Dieses Vorgehen wird klinisch vielfach angestrebt, ist jedoch technisch nicht immer möglich. Für Kreislaufuntersuchungen am Hund eignet sich nach KETTLER (1972) insbesondere die Narkose mit dem Morphinderivat Piritramid in Kombination mit N_2O, die auch in den vorliegenden Experimenten eingesetzt wurde. Die Bedeutung der präischämischen Belastung geht auch aus Befunden von LUNDSGAARD-HANSEN et al. (1971) hervor, die postmortale metabolische Veränderungen im Myokard am geringsten fanden, wenn in der agonalen Phase Sauerstoffmangel, toxische Narkotikakonzentrationen und besonders eine Druckbelastung des Herzens vermieden wurden. Auch MENDLER et al. (1971) konnten am leerschlagenden im Vergleich zum arbeitenden Herzen eine Zunahme energiereicher Phosphate nachweisen, die sich mit der Dauer der Arbeitsentlastung verstärkte.

Eine günstigere präischämische Ausgangslage wurde auch durch pharmakologische Vorbehandlung mit unterschiedlichen Substanzen angestrebt. Zum Einsatz kamen Prenylamin (ISSELHARD et al.,1964), Persantin (HÖLSCHER ,1965; KÜBLER et al., 1970), Chlorpromazin (EYAL et al., 1965), Hydrocortison (LOTKE et al.,1966) sowie Insulin (CONN et al., 1959; ISSELHARD,1964).

Eine zusammenfassende Wertung der bisher dargestellten Befunde ergibt, daß eine Verbesserung des präischämischen metabolischen Status besonders durch eine Reduktion des

Energiebedarfs für die hämodynamische Herzarbeit zu erreichen ist. Die Vorbehandlung mit Nifedipin erfüllt diese Forderung nach den vorliegenden Ergebnissen durch eine kombinierte Wirkung des Calciumantagonismus sowohl auf das Myokard selbst als auch auf den koronaren und peripheren Kreislauf.

B. BEURTEILUNG DER MYOKARDPROTEKTION DURCH GEWEBSANALYSEN

Voraussetzung einer adäquaten Herzfunktion ist ein ungestörtes Gleichgewicht von Energiebereitstellung und Energieverwertung auf molekularer Ebene. Träger der intrazellulär unmittelbar umsetzbaren chemischen Energie sind die energiereichen Phosphate des Phosphokreatin-Adenylsäurensystems, deren stationäre Konzentrationen im Myokard als Maß der verfügbaren Energie zur Erhaltung von Funktion und Struktur angesehen werden. Die bedeutendste energiereiche Phosphatverbindung ist das Adenosin-triphosphat (ATP), dessen Gehalt im Hundeherzen 5,0 - 6,5 µmol/g FG beträgt (Übersicht bei SPIECKERMANN,1973). Etwa 60 - 80% der gesamten Adeninnukleotide (6 - 8 µmol/g FG) liegen als ATP, 13-15% als ADP und 7-10% als AMP vor. Aus den eigenen Untersuchungen ergeben sich als Normalwerte unter Pentobarbital-Narkose in situ für den Hund (MENDLER,1977):

CP: 5,52; ATP: 4,86; ADP: 1,00; AMP:0,33 µmol/g FG

Durchwegs niedrigere Gewebskonzentrationen der energiereichen Phosphate werden im Myokard der Ratte gefunden (GERLACH und DEUTICKE,1964; DEUTICKE et al.,1966; MENDLER,1971; THEOBALD,1975). An menschlichen Myokardproben intraoperativ gewonnene Werte zeigen ebenfalls geringere Gewebsgehalte als beim Hund (SEBENING,1961,1967; MERGUET et al.,1964).

Neben diesen speziesbedingten Unterschieden muß bei der Beurteilung von "Normalwerten" der energiereichen Phosphate beachtet werden, daß deren stationäre Konzentrationen stark

von der funktionellen Belastung des Myokards zum Zeitpunkt der Probeentnahme abhängig sind (s.o.). Ein definitiver physiologischer Normalwert existiert demnach nicht, vielmehr sind die unter verschiedenen Versuchsbedingungen gemessenen Werte jeweils Ausdruck eines instantanen Gleichgewichts zwischen Energiebereitstellung und -bedarf. Veränderungen müssen daher stets im Vergleich zu einer validen Kontrollgruppe beurteilt werden.

1. Energiestoffwechsel im anoxischen Myokard

Sinkt der lokale Sauerstoffpartialdruck im Myokard unter den kritischen Wert von ca. 5 mm Hg, so sistiert die mitochondriale oxydative Phosphorylierung (LÜBBERS, 1968; KÜBLER,1969). In Normothermie tritt dieser Zustand innerhalb weniger Sekunden ein, und von nun an kann die Regeneration chemischer Energieträger ausschließlich auf dem Wege der anaeroben Glykolyse erfolgen (WOLLENBERGER und KRAUSE,1968; KÜBLER et al.,1970). Infolge des niedrigen Wirkungsgrades dieses Stoffwechselweges kann selbst der Energiebedarf des stillstehenden Herzens auf diese Weise nur zu 65 bis 70% gedeckt werden. Die Folge ist ein progredientes Energiedefizit mit einem Abfall der energiereichen Phosphatverbindungen, insbesondere CP und ATP, und ein Anstieg der Gewebskonzentrationen von Laktat. Auf die Dynamik dieser metabolischen Veränderungen soll im folgenden näher eingegangen werden.

a) Adenylsäure-Phosphokreatinsystem

Als Träger schnell verfügbarer Energiereserven ist das CP-Kreatinsystem den Adeninnukleotiden über die Kreatinkinase-Reaktion vorgeschaltet, wobei nur ca. 10% des bilanzmäßig erfaßbaren ATP mit dem CP im Gleichgewicht stehen (HOHORST,1962). Bereits eine geringe Verminderung dieser ATP-Fraktion, die für die Konzentration entschei-

dend sein dürfte, führt zur Aktivierung der Kreatinkinase und damit zur Regeneration des zerfallenen ATP durch Übertragung einer Phosphatgruppe auf ADP. In normothermer Anoxie erschöpft sich der schnell verfügbare Speicher des CP jedoch innerhalb von 1-3 Minuten, so daß nun ein Abfall des ATP nicht mehr zu verhindern ist. Unter hämodynamischer Entlastung erfolgt bei erhaltener Durchblutung eine rasche Auffüllung des Energiespeichers CP, dessen Konzentration bis zu 3 µmol/g FG über den Ausgangswert ansteigen kann (SEBENING,1967; MENDLER,1971,1977). In den eigenen Befunden ist dieser Effekt selbst eine Minute nach Eintritt der Ischämie bei der ersten Probenentnahme noch eindeutig nachzuweisen, der CP-Gehalt der behandelten Tiere beträgt hier 208% der Kontrollen. Dank dieser besseren Ausgangssituation kann die Energiereserve aus CP über längere Zeit in Anspruch genommen werden, so daß sich der Beginn des ATP-Zerfalls von 3 auf 10 min nach Eintritt der Ischämie verzögert (s.a. Abb. 5). Die Erschöpfung des CP-Kreatinsystems wird durch den Abfall des CP unter eine kritische Grenze von ca. 1 µmol/g FG markiert (Abb. 10).

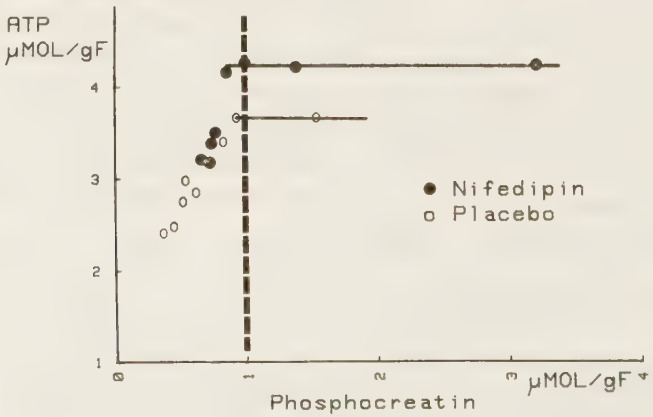

Abb. 10

Beziehung zwischen den myokardialen Gewebsgehalten an ATP und CP während einer Ischämie von 30 min bei 22°C beim Hund mit und ohne Vorbehandlung durch 10 µg/kg Nifedipin. Hervorgehoben ist die kritische Gewebskonzentration von CP, unterhalb derer der ATP-Zerfall einsetzt.

Erst unterhalb dieses Wertes tritt, unabhängig von den Ausgangskonzentrationen an CP und ATP, ein Verlust von ATP in Erscheinung.

Das Verhalten der Adeninnukleotide ist unter den Versuchsbedingungen dieser Arbeit dadurch charakterisiert, daß unter Vorbehandlung bei gleichem Gesamtgehalt ihr relativer Anteil in Richtung eines höheren Phosphorylierungsgrades verschoben ist: Der ATP-Gehalt fand sich um 15%, der Quotient ATP : ADP von 2,1 auf 2,9 erhöht. In Übereinstimmung mit SPIECKERMANN (1973) sind diese Werte nach einer Senkung des O_2-Verbrauchs um 40% zu erwarten. In beiden Gruppen setzt nach Erschöpfung des PC schließlich ein Abfall der Adeninnukleotide ein, wobei zunächst Phosphatgruppen aus ATP über ADP auf AMP übertragen werden, und endlich die vollständige Dephosphorylierung zu Adenosin erfolgt. Im Gegensatz zu den Nukleotidphosphaten permeiert Adenosin aus der Zelle, so daß die intrazellulär verbleibende Summe des rephosphorylierbaren Substrats abnimmt (KÜBLER et al.,1970). Dadurch ist die rasche Erholungsfähigkeit während einer folgenden Reoxygenierung limitiert, da zelluläre Verluste von Adenosin nur durch de-novo-Synthese ersetzt werden können, die mehrere Tage in Anspruch nimmt (ISSELHARD et al., 1970).
Unter Vorbehandlung mit Nifedipin beginnt die Abnahme von SAP deutlich verzögert, so daß über den gesamten Beobachtungszeitraum höhere Konzentrationen beobachtet werden (a.s. Abb. 8). Dieser Befund läßt eine bessere postischämische Erholungsfähigkeit der behandelten Gruppe erwarten.

Die Geschwindigkeit des ATP-Abbaus ist initial etwa fünfmal niedriger als die des CP-Zerfalls (s.a.Abb.5). Sie beträgt während der ersten Minuten 0,2 µmol/g FG x min und verlangsamt sich später auf 0,02 µmol/g F G x min. Diese Werte entsprechen sehr gut den von SPIECKERMANN (1973) bei

25°C für den ischämischen Herzstillstand gefundenen Werten. Unabhängig vom späteren Beginn und dem höheren Ausgangsniveau wurde jedoch die Geschwindigkeit des ATP-Zerfalls durch die Vorbehandlung mit Nifedipin nicht beeinflusst. Die Verlaufskurven waren, ähnlich wie für CP, lediglich gegenüber der Zeit- und Konzentrationsachse verschoben. Dieser Befund legt den Schluß nahe, daß der Calciumantagonist am stillstehenden anoxischen Herzen den Energiebedarf nicht zu senken vermag und die Energiebereitstellung unbeeinflusst läßt. Ein anderes Verhalten würde eine intrazelluläre Wirkung von Nifedipin implizieren, die auch von FREY und JANKE (1975) sowie FLECKENSTEIN (1980) verneint wird.

Die Konzentrationen von ADP und AMP zeigen in der vorliegenden Untersuchung den für eine Anoxie in Hypothermie typischen Verlauf (GERLACH und DEUTICKE,1963; ISSELHARD et al., 1965; SPIECKERMANN,1973). Einem vorübergehenden Anstieg des ADP folgt ein kontinuierlicher Abfall, das Mononukleotid fällt ebenfalls allmählich ab. Auch hier sind die Unterschiede zwischen den Gruppen auf die Verbesserung der energetischen Ausgangssituation zurückzuführen, die über den gesamten Beobachtungszeitraum sichtbar bleibt.

b) Anaerobe Glykolyse

Die Aktivität der anaeroben Glykolyse wird unmittelbar nach Eintritt einer Ischämie um ein Vielfaches gesteigert (WOLLENBERGER,1968). Die Freisetzung des glykolytischen Endproduktes Laktat ist eng mit dem Zerfall energiereicher Phosphate korreliert (KÜBLER,1964). Ein schneller Zerfall von CP und ATP geht stets mit einer raschen Akkumulation von Laktat einher. Pro zerfallener energiereicher Phosphatgruppe (CP, ATP,ADP) werden dabei unabhängig vom Energiebedarf 1,4 -1,5 Moleküle Milchsäure gebildet (KÜBLER et al.,1966). Die Energiebereitstellung aus der Glykolyse vermag jedoch nur 68% des gesamten Energieumsatzes zu decken. Dieser Anteil konnte durch Variation präischämischer und ischämischer

Bedingungen bisher nicht gesteigert werden (SPIECKERMANN, 1973). (Nach neuesten Befunden von Bretschneider gelingt dies durch einen Zusatz von Histidin zu einer kardioplegischen Lösung).

Nach den eigenen Befunden bleibt auch die Vorbehandlung mit Nifedipin ohne Wirkung auf diese grundsätzlichen Zusammenhänge des Energiestoffwechsels im ischämischen Myokard. In Abb. 11 ist dies anhand der Beziehung zwischen der Summe der Adeninnukleotide und der Laktatfreisetzung demonstriert.

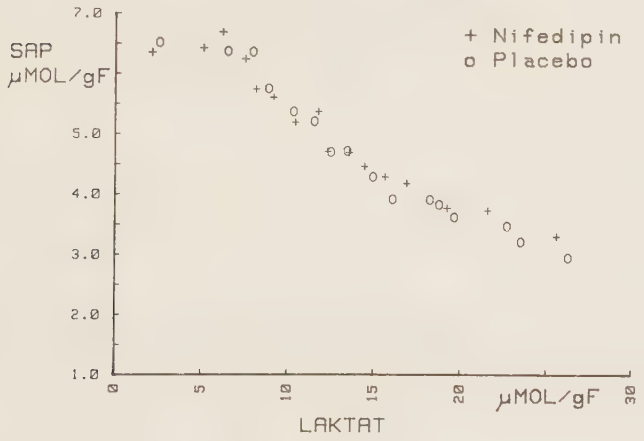

Abb. 11

Beziehung zwischen den myokardialen Gewebsgehalten (Summe der Adeninnukleotide) und Laktat während einer Ischämie von 140 min bei 22°C beim Hund. Für behandelte und unbehandelte Tiere ergibt sich eine identische Korrelation von Laktatproduktion und Zerfall energiereicher Phosphate.

Über die gesamte Beobachtungszeit von 140 min ergibt sich für beide Versuchsgruppen ein identisches Verhalten, wobei während der Phase des Verlustes von Adeninnukleotiden pro

zerfallende Phosphatgruppe 1,6 Moleküle Laktat gebildet werden. Die beobachtete initiale Verzögerung der Laktatfreisetzung (s.a. Abb. 9) muß also ebenfalls als Ausdruck der später einsetzenden Verluste aufgrund der energetisch günstigeren Ausgangslage interpretiert werden.

3. Wirkung des Calciumantagonismus in Anoxie

Die Wirkungen des Calciumantagonismus nach Vorbehandlung unter erhaltener Durchblutung konnten anhand der bisher diskutierten hämodynamischen, energetischen und metabolischen Befunde eindeutig als präischämische Effekte identifiziert werden, die im Sinne einer günstigen "Vorgeschichte" zu einer Verbesserung der anoxischen Stoffwechselsituation beitragen und damit bessere Voraussetzungen für die folgende Wiederbelebung schaffen.

Eine Beeinflussung des Energiestoffwechsels in Anoxie ließ sich dagegen aus den Ergebnissen der Gewebsanalysen nicht ableiten. Auch FLECKENSTEIN (1980) betont in einer Übersicht zum Wirkungsmechanismus der Calciumantagonisten ausdrücklich, daß deren Angriffspunkt primär auf die sarkoplasmatische Membran beschränkt ist und daß intrazelluläre Effekte im Bereich verwendbarer Dosierungen nicht zu erwarten seien und bisher nicht nachgewiesen wurden. Angesichts dieses gesicherten Kenntnisstandes sind Befunde zu diskutieren, die eine Myokardprotektion durch Nifedipin auch dann belegen, wenn der Calciumantagonist erst nach Eintritt der Anoxie gegeben wurde (CLARK et al.,1977; NAYLER et al.,1976; HENRY et al.,1978; SHUCHLEIB et al.,1978; HENRY et al.,1980).

Unabhängig von der Gewebskonzentration energiereicher Phosphate kommt es im hypoxischen und ischämischen Myokard zu einer intrazellulären Überladung mit Calcium, die insbesondere für die Erhaltung von Struktur und Funktion der

Mitochondrien deletäre Wirkungen besitzt (JASMIN und BAJUSZ, 1973; NAYLER et al.,1980). Eine ungestörte Mitochondrienfunktion ist jedoch der limitierende Faktor für die Erholungsfähigkeit des anoxischen Myokards nach Wiederherstellung der Durchblutung, da nur die Rephosphorylierung energiereicher Phosphate aus der Atmungskette die Voraussetzung für eine Wiederaufnahme der Aktivität aller ATP-abhängigen Systeme zu schaffen vermag. Die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber einer unmittelbar postischämischen Calciumüberladung erfährt in der Klinik gebührende Würdigung ("Calcium-Paradox,Reperfusionsschaden"). Der zugrundeliegende Mechanismus dieser gefürchteten Komplikationen besteht in einer erhöhten Permeabilität der sarkoplasmatischen und mitochondrialen Membransysteme für Calcium, die ihrerseits auf einem Mangel an energiereichem Substrat beruht. In der initialen Phase der Wiederdurchblutung eines zuvor anoxischen Herzens trifft ein vermehrtes extrazelluläres Calciumangebot auf eine Zellmembran erhöhter Durchlässigkeit und induziert damit die Gefahr einer maximalen Stimulation energieverbrauchender Vorgänge bei noch nicht wiederhergestellten Energiereserven.

Die mehrfach demonstrierte myokardprotektive Wirkung von Calciumantagonisten kann daher auf zwei grundsätzliche Mechanismen zurückgeführt werden: Die Anoxietoleranz des Herzens läßt sich durch präischämische Calciumblockade im Sinne einer günstigeren energetischen Ausgangslage erhöhen, die postischämische Erholungsfähigkeit findet damit bessere metabolische Voraussetzungen, und die Gefährdung des Myokards durch Calciumüberladung während der Regeneration des Energiestoffwechsels wird vermindert.

V. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUßFOLGERUNGEN

Eine protektive Wirkung des Calciumantagonisten Nifedipin auf die funktionelle Erholungsfähigkeit des Myokards nach vollständiger Ischämie konnte erstmals von CLARK (1977) demonstriert werden. Als mögliche Wirkungsmechanismen des Calciumantagonismus kommen unter diesen Bedingungen sowohl eine bessere Erhaltung des myokardialen Energiestoffwechsels als auch eine Beschleunigung der postischämischen Restitutionsvorgänge in Betracht. Am nicht-schlagenden anoxischen Herzen kann die Konservierung von chemischer Energie jedoch nicht über Eingriffe in die elektromechanische Kopplung erfolgen. Da andererseits die Erholungsfähigkeit des Myokards ausreichende Reserven an energiereichem Phosphat voraussetzt, sollte untersucht werden, ob der Calciumantagonist Nifedipin unter Anoxie eine Wirkung auf die Dynamik des Energiestoffwechsels und der Glykolyse besitzt.

Untersuchungen von Myokardproben wurden an 18 Hunden von 18 - 23 kg Körpergewicht durchgeführt , von denen jeweils 7 als Kontrollgruppe (Placebo) und Versuchsgruppe (10 µg/kg Nifedipin i.v.) dienten. Bei weiteren 4 Tieren erfolgten erweiterte hämodynamische Messungen zur Wirkung der gleichen Dosis von Nifedipin.

Nach intravenöser Narkose (20 mg/kg Pentobarbital-Na, 10 mg/kg Piritramid) und kontrollierter Beatmung (N_2O/O_2) wurden das Herz und die großen Gefäße von einer linksseitigen Thorakotomie aus dargestellt und zur Messung der folgenden Parameter instrumentiert:

1. Spitzendruck und enddiastolischer Druck (LVP,LVedP) im linken Ventrikel mit Katheterspitzenmanometer, ebenso in der Aorta (AoP)
2. Herzzeitvolumen (CO) mit einem elektromagnetischen Strömungsmesser an der Aorta ascendens.

3. Stromvolumen in der linken vorderen Kranzarterie (Q_{LAD}), ebenfalls elektromagnetisch.
4. Sauerstoffsättigung des koronarvenösen Blutes ($SO_{2\ coro}$) mit einem fiberoptischen Reflektometer im Koronarsinus.

Nach stoßförmiger Injektion von Nifedipin wurden die hämodynamischen Wirkungen für 3 Minuten registriert und danach die Ischämie durch Excision des zuvor druckentlasteten Herzens eingeleitet, das sofort in Ringerlösung von 22°C gelagert wurde.

Eine Minute nach Eintritt der Ischämie erfolgte die Entnahme der ersten Gewebsprobe von ca. 500 mg durch Frierstopp in flüssigem N_2. Weitere Proben wurden in apikobasaler Richtung nach 3,5,10,15,20,25,30,40-140 Minuten entnommen. Mit enzymatisch-optischen Methoden wurden die folgenden Metabolite des Energiestoffwechsels bestimmt: Kreatinphosphat (KrP), Adenosintri-,di- und monophosphat (ATP,ADP,AMP) sowie Milchsäure (MS).

Etwa 1 Minute nach Injektion war das Maximum der hämodynamischen Veränderungen in den Druckparametern zu beobachten, wobei der LVP und das dp/dt im Mittel um 50%, der LVedP um 36%, und der diastolische Aortendruck um 53% abgesunken waren. Bei nahezu unveränderter Herzfrequenz stieg das Schlagvolumen um ca. 15% an. Der Koronarfluß zeigte eine biphasische Antwort mit initial schnell einsetzender Steigerung. Im weiteren Verlauf führte die vorübergehende Abnahme des Perfusionsdruckes zu einem erneuten Rückgang der Durchblutung, und erst mit dem Wiederanstieg des diastolischen Aortendruckes nach ca. 3 Minuten war die Koronardilatation mit einer Verdoppelung des Flusses hämodynamisch voll wirksam. Die koronarvenöse O_2-Sättigung zeigte einen ähnlichen Zeitverlauf, wobei zunächst ein Anstieg auf 60% und mit weiter zunehmender Perfusion auf 74% zu beobachten war.

Aus der gemessenen Koronardurchblutung und arteriovenösen

O_2-Differenz ergab sich für die Kontrollperiode ein O_2-Verbrauch von 8,1 ml/100 g x min, nach Injektion (3 min) war dieser Wert auf 5,0 ml/100 g x min abgefallen. Zu den gleichen Zeitpunkten wurden aus den hämodynamischen Determinanten des myokardialen Energiebedarfs 8,3 bzw. 5,4 ml/100 g x min als O_2-Bedarf errechnet. Die Senkung von Vor- und Nachlast unter der Wirkung von Nifedipin führt demnach zu einer Abnahme des O_2-Verbrauches, die dem Energiebedarf für die verminderte äußere Herzarbeit quantitativ entspricht.

Die reduzierte hämodynamische Belastung findet ihr Korrelat im Gewebsgehalt des Myokards an energiereichem Phosphat: Unmittelbar nach Eintritt der Ischämie lagen bei den vorbehandelten Tieren die Gehalte an Phosphokreatin und ATP um 108% bzw. 15% signifikant über den Kontrollwerten. Die Summe der Adeninnukleotide (ATP+ADP+AMP) war dabei mit 6,5 und 6,4 µmol/g FG in den beiden Gruppen gleich, so daß eine Verschiebung des Energieniveaus zugunsten der höher phosphorylierten Stufen als Folge der Lastreduktion angenommen werden muß. Diese günstigeren präischämischen Ausgangsbedingungen sind auch im Verlauf der folgenden Anoxie für die Unterschiede zwischen den Gruppen verantwortlich zu machen: Unter anaeroben Bedingungen kann zerfallendes ATP nur solange aus dem vorgeschalteten Reservoir des CP rephosphoryliert werden, bis dessen Gewebsgehalt auf ca. 1 µmol/g FG abgefallen ist. In der Kontrollgruppe wurde dieser Wert bereits nach 3 min beobachtet, dagegen fand sich nach Vorbehandlung eine Verzögerung auf 10 min bis zum Erreichen des Grenzwertes. Danach kam es jedoch in beiden Gruppen zu einem Abfall des ATP mit identischer exponentieller Zeitkonstante.

Die Wirkung der präischämischen Gabe von Nifedipin auf das Verhalten der energiereichen Phosphate während einer fol-

genden Anoxie ist daher nicht in einer Reduktion des anaeroben Energieumsatzes zu sehen. Vielmehr werden lediglich die initialen Konzentrationen an CP und ATP erhöht, so daß der Zerfall der Adeninnukleotide später einsetzt. Die daraus zu erwartende Verlängerung der nutzbaren Ischämiedauer kann abgeschätzt werden, wenn als praktische Grenze der Wiederbelebbarkeit der Abfall des energiereichen Phosphats um 30% des Ausgangswertes angesetzt wird. Sowohl für ATP allein als auch für die Summe der Adeninnukleotide ergibt sich aus den vorliegenden Befunden nach Vorbehandlung eine Verdoppelung dieser Zeit von ca. 30 auf 60 min.

Die Geschwindigkeit der anaeroben Glykolyse, gemessen an der Akkumulation von Laktat im Gewebe, war lediglich während der ersten 10 Minuten der Ischämie in beiden Gruppen unterschiedlich und blieb im weiteren Verlauf gleich. Die glykolytische Aktivität in Anoxie ist unabhängig vom absoluten Gewebsgehalt an energiereichem Phosphat, sie korreliert jedoch mit der Geschwindigkeit des ATP-Zerfalls. Dementsprechend fand sich unter der Wirkung von Nifedipin lediglich bis zum Einsetzen des ATP-Verlustes eine gegenüber den Kontrollen verlangsamte Freisetzung von Laktat.

Das Ausmaß und die zeitliche Dynamik der metabolischen Veränderungen läßt keine Wirkung von Nifedipin auf Energiebedarf und Energiebereitstellung im ischämischen Myokard erkennen. Vielmehr zeigen die Befunde, daß der intrazelluläre Basalstoffwechsel unbeeinflußt bleibt. Der primäre Mechanismus des myokardprotektiven Effektes von Nifedipin ist daher in einer präischämischen Stabilisierung des Energiestoffwechsels auf einer höheren Phosphorylierungsstufe des Phosphokreatin-Adeninnukleotidsystems zu sehen. Hämodynamische Entlastung und direkter myokardialer Angriff der Calciumblockade vor Eintritt der Anoxie sind gemeinsam für diesen Effekt verantwortlich, wobei nach den

vorliegenden Befunden die Reduktion des Sauerstoffbedarfs durch Abnahme der äußeren Herzarbeit im Vordergrund steht. Die postischämische Wiederbelebbarkeit wird möglicherweise nicht allein durch die bessere Erhaltung energiereicher Phosphate unterstützt, sondern zusätzlich durch die Verhinderung einer Calciumüberladung des ATP-verarmten Myokards während der Reperfusion begünstigt.

VI. SUMMARY AND CONCLUSIONS

Protection of the functional recovery from prolonged myocardial ischemia by the calcium-antagonist drug Nifedipine was first demonstrated by CLARK in 1977. Under these conditions calcium antagonism may act through preservation of anoxic energy metabolism of the myocardium and also by enhancing postischemic recovery. In the non-beating anoxic heart blockade of electromechanical coupling is unlikely to result in the preservation of chemical energy. However, sufficient tissue levels of high energy phosphates are a prerequisit to functional recovery. The aim of this study was therefore to examine the mode of action of Nifedipine on the dynamics of energy metabolism and glycolysis in the anoxic myocardium.

Methods

Myocardial tissue samples were analysed in 18 dogs of 18-23 kg BW. In 7 animals 10 µg/kg BW Nifedipine (i.v.) was given, 7 dogs received placebo. Extensive hemodynamic measurements were performed in 4 dogs using the same dose of Nifedipine.

After intravenous anesthesia (20 µg/kg Pentobarbital-Na, 10 mg/kg Piritramide) and under controlled ventilation (N_2O/O_2) the heart and great vessels were exposed from a left thoracotomy and instrumented for measurement of the following parameters:

1. End-diastolic and peak left ventricular pressure (LVedP, LVP) and aortic pressure (AoP) by catheter tip manometers.
2. Cardiac output (CO) by an electromagnetic flow probe around the ascending aorta.
3. Flow in the interventricular branch of the left coronary artery (Q_{LAD}), by electromagnetic flowmetry.

4. Oxygen saturation of the coronary venous blood (SO_{2coro}) by fiberoptic reflectometry in the coronary sinus.

After rapid injection of Nifedipine the hemodynamic effects were registered for 3 min and the myocardium was then rendered ischemic by excision of the decompressed heart which was immediately transferred to Ringer's solution of 22°C.

One minute after the onset of anoxia the first tissue sample (500 mg) was taken and frozen in liquid nitrogen. Further samples were obtained after 3,5,10,15,20,25,30, 40-140 min. Enzymatic methods were employed to determine the following substrates of energy metabolism: Creatine phosphate (CP),Adenosine tri-,di-, and monophosphate (ATP,ADP,AMP),and lactate (MS).

Results and Discussion

The maximal hemodynamic effects were observed one minute after injection of Nifedipine. LVP and dp/dt were reduced by 50%, LVedP by 36% and diastolic aortic pressure by 53% from control values. Heart rate did not change while CO increased by 15%.
A biphasic response was observed in Q_{coro} with a rapid initial increase followed by a transient reduction due to diminished coronary perfusion pressure. When diastolic aortic pressure rose again after 3 min, coronary vasodilation became hemodynamically effective and Q_{LAD} increased twofold. A similar time course was observed in SO_{2coro} increasing initially from 30 to 60% and later to 74%.

Myocardial oxygen consumption was determined from coronary flow and arteriovenous oxygen difference. From steady state control levels of 8.1 ml/100 g x min it decreased to 5.0 ml/ 100 g x min after injection (3 min). Oxygen requirement was calculated from hemodynamic determinants for the same pe-

riods, yielding corresponding values of 8.3 and 5.4 ml/100g x min. Thus, reduction of pre- and afterload by Nifedipine effected a decrease of oxygen consumption which was quantitatively equivalent to the energy requirements reduced by hemodynamic unloading.

The reduction of cardiac work resulted in typical changes of myocardial high energy phosphates: One minute after the onset of ischemia tissue levels of CP and ATP were significantly increased by 108% and 15% above controls. The sum of adenine nucleotides (ATP+ADP+AMP) remained,however, unchanged at 6.5 and 6.4 µmol/g FW in both groups. Therefore, a shift of the energetic state towards a higher degree of phosphorylation must be assumed as a result of load reduction. This may be regarded as an improved starting condition at the onset of the following ischemia: Throughout the anoxic period, differences between groups relate to the initial improvement of the energetic state. Under anaerobic conditions regeneration of ATP is only possible by rephosphorylation of ADP from the CP-phosphate pool. When CP-reserves are depleted to 1 µmol/g FW, breakdown of ATP begins. This was observed after 3 min in the control animals and delayed to 10 min by pretreatment with Nifedipine. Eventually, a loss of ATP occurred in both groups at identical rate but with later onset and from a higher initial level in the treated animals.

The effect of preischemic Nifedipine can therefore not be seen in a reduction of anaerobic energy turnover. Indeed, only the initial tissue levels of CP and ATP are enhanced resulting in a delay of the final breakdown of adenine nucleotides. An improvement of the myocardial tolerance to ischemia may be expected from these findings: When a 30% loss of ATP is taken as a limiting value for safe recovery, the time after which this concentration is reached is doubled from 30 to 60 min by pretreatment.

The rate of anaerobic glycolysis may be judged from the accumulation of lactate in the myocardium. Lactate production was depressed by Nifedipine only during the first 10 min of ischemia and thereafter proceeded at the same rate in both groups. Glycolytic activity in anoxia is independent of the absolute tissue levels of high energy phosphates but correlates closely to the rate of ATP-breakdown. Accordingly, lactate production was slowed down only until the onset of ATP depletion under the action of Nifedipine.

From the amount and time course of metabolic changes no direct effect of Nifedipine on energy requirements and energy production in the anoxic myocardium can be demonstrated. Indeed, the results show that the intracellular basal metabolism is uneffected. The myocardial protection provided by Nifedipine must therefore be regarded as primarily due to preischemic stabilisation of the energetic state on a higher level of phosphorylation within the CP-ATP-system. Hemodynamic unloading and direct myocardial action provided by calcium antagonism prior to the induction of ischemia are both responsible for this effect.The results presented point to a primary role of the reduction of O_2-requirements by decreased external cardiac work. Postischemic recovery is not only enhanced by better preservation of high energy phosphate stores but also by the protection of the ATP-depleted myocardium from calcium-overloading during reperfusion, which is in addition provided by calcium-antagonistic drugs.

VII. LITERATUR

BERGMEYER,H.U. (Hrsg.)

Methoden der enzymatischen Analyse

Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1962

BOINK,A.B.T.J., T.J.C.RUIGROK, A.H.J.MAAS and A.N.E.ZIMMERMAN

Changes in high-energy phosphate compounds of isolated rat heart during Ca^{2+} -free perfusion and reperfusion with Ca^{2+}.

J.Molec. Cell. Cardiol. 8 ,973 (1976)

BONHOEFFER,K., K.STANDFUSS und P.G.SPIECKERMANN

Der Sauerstoffverbrauch des Hundeherzens nach Kardioplegie durch extrazellulären Natriumentzug und Novocainapplikation

Pflügers Arch. ges. Physiol. 281,19 (1964)

BRAUNWALD,E.

Control of myocardial oxygen consumption

Amer.J.Cardiol. 27,416 (1971)

BRETSCHNEIDER,H.J.

Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie.

Verh. dtsch. Ges. Kreisl.Forsch. 30, 11 (1964)

BRETSCHNEIDER,H.J., G.HÜBNER, D.KNOLL, B.LOHR, H.NORDBECK and P.G.SPIECKERMANN

Myocardial resistance and tolerance to ischemia: Physiological and biochemical basis.

J. Cardiovasc.Surg. 16, 241 (1975)

BRETSCHNEIDER,H.J. und G.HELLIGE

Pathophysiologie der Ventrikelkontraktion - Kontraktilität, Inotropie, Suffizienzgrad und Arbeitsökonomie des Herzens

Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 42, 14 (1976)

BROBMANN,G.F., M. MAYER, W.GRIMM und A.SAFER

Aufhebung herzglycosid-induzierter Spasmen der Mesenterialgefäße durch Calcium-Antagonisten im Hundeexperiment
in: A.Fleckenstein und H.Roskamm (Hrsg.)
Calcium-Antagonismus

Springer-Verlag, Berlin,Heidelberg,New-York, 1980

BYON,Y.K. und A. FLECKENSTEIN

Parallele Beeinflussung von isometrischer Spannungsentwicklung und O_2-Verbrauch isolierter Papillarmuskeln unter dem Einfluß von Ca-Ionen, Adrenalin, Isoproterenol und organischen Ca-Antagonisten

Pflügers Arch.ges. Physiol. 312,R 8/9 (1969)

CLARK,R.E., T.B.FERGUSON, P.N.WEST, R.C.SHUCHLEIB and P.D.HENRY

Pharmacological preservation of the ischemic heart.

Ann. Thorac. Surg. 24,307 (1977)

CLARK,R.E., I.Y.CHRISTLIEB, T.B.FERGUSON,C.S.WELDON, J.P.MARBARGER, P.N.WEST, B.E.SOBEL, R.ROBERTS, D.R.BIELLO and B.K.CLARK

The first American clinical trial of Nifedipine in cardioplegic solution for myocardial preservation: A preliminary report.

Amer. Ass.Thorac. Surg. 36, 86 (1981)

COOLEY,D.A., G.J.REUL and D.C.WUKASCH

Ischemic contracture of the heart: "stone heart".

Am. J. Cardiol. 29, 575 (1972)

DENKERT,E.

Eine verbesserte Methode zur Bestimmung des Wasser-, Elektrolyt- und Substratgehaltes von kleinen Gewebsproben.

Z.Dtsch. Verb. Techn.Ass. 19, 1 (1973)

DEUTICKE,B. und E.GERLACH

Abbau freier Nukleotide in Herz, Skelettmuskel, Gehirn und Leber der Ratte bei Sauerstoffmangel.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 292, 239 (1966)

EFFLER, D.B., L.K.GROVES, E.M.SOUES and W.J.KOLFF

Elective cardiac arrest in open heart surgery - report of three cases.

Cleveland Clin. Quart. 23, 105 (1956)

EYAL,Z., W.G.MANAX, J.H.BLOCH and R.C.LILLEHEI

Utilization of chlorpromazine in heart storage and its combined use with hyperbaric oxygen and hypothermia.

Surg. Gynec. Obstet. 120, 1237 (1965)

FLECKENSTEIN, A., H.KAMMERMEIER, H.J.DÖRING und H.J.FREUND

Zum Wirkungsmechanismus neuartiger Koronardilatoren mit gleichzeitig Sauerstoff einsparenden Myokardeffekten,Prenylamin und Iproveratil.

Z.Kreislaufforschg. 56 ,716 (1967)

FLECKENSTEIN-GRÜN,G. und A.FLECKENSTEIN

Ca^{++}-Antagonismus- ein neu erkanntes Prinzip der Vasodilatation.

Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. (Suppl) 270, 48 (1971)

FLECKENSTEIN,A., J.JANKE, H.J.DÖRING, O.LEDER

Die intrazelluläre Überladung mit Kalzium als entscheidender Kausalfaktor bei der Entstehung nicht-coronarogener Myokard-Nekrosen.

Verh. Dtsch.Ges. Kreislaufforschg. 37, 345 (1971)

FLECKENSTEIN,A., H.TRITTHART, H.J.DÜRING und Y.K.BYON

Bay a 1040 - ein hochaktiver Ca^{++} - antagonistischer Inhibitor der elektro-mechanischen Koppelungsprozesse im Warmblütermyokard.

Arzneim.Forsch. 22,22 (1972)

FLECKENSTEIN,A.

Steuerung der myokardialen Kontraktilität,ATP-Spaltung,Atmungsintensität und Schrittmacher-Funktion-Wirkungsmechanismus der Calcium-Antagonisten
in: A.Fleckenstein und H.Roskam (Hrsg.)
Calcium-Antagonismus

Springer-Verlag Berlin,Heidelberg-New York, 1980

FLECKENSTEIN-GRÜN,G und A.FLECKENSTEIN

Calcium-Antagonismus, ein Grundprinzip der Vasodilatation
in: A. Fleckenstein und H.Roskam (Hrsg.)
Calcium-Antagonismus

Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1980)

FREY, M. and J.JANKE

The effect of organic Ca-antagonists (verapamil, prenylamine) on the calcium transport system in isolated mitochondria of rat cardiac muscle

Pflügers Arch. 359, R26 (1975)

GERLACH,E. und B.DEUTICKE

Entstehung und Bedeutung von Adenosin im Herzmuskel bei Sauerstoffmangel.

Pflügers Arch. ges.Physiol. 278, 32 (1963)

GOLLAN,F.

Cardiac arrest of one hour duration in dogs during hypothermia to 0°C followed by survival.

Feder.Proc. 13, 57 (1954)

GRÜN,G., M.BAYER, und A.FLECKENSTEIN

Der Einfluß des pH auf den Ca^{++}-abhängigen Tonus der Coronar-Gefäßmuskulatur.

Naunyn Schmidebergs Arch. Pharmacol. (Suppl.) 274, R43 (1972)

GRÜN,A. und A.FLECKENSTEIN

Die elektromechanische Entkoppelung der glatten Gefäß-Muskulatur als Grundprinzip der Coronardilatation durch 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimenthyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester (Bay a 1040,Nifedipin)

Arzneim. Forschg. 22, 334 (1972)

HAGEMANN,K., W.LOCHNER and B.NIEHUES

Studies on the extracardial effects of Nifedipine in anesthetized dogs.
in: W.Lochner et al. (Eds.)
New therapy of ischemic heart disease

Springer-Verlag, Berlin,Heidelberg,New York,1975

HASHIMOTO,K., N.TAIRA, S.CHIBA, K.HASHIMOTO Jr., M.ENDOH, M.KOKUBUN, H.KOKUBUN, T.IIJIMA, T.KIMURA, K.KUBOTA and K.OGURO

Cardiohemodynamic effects of Bay a 1040 in the dog.

Arzneim. Forschg. 22, 15 (1972)

HEARSE,D.J., S.M.HUMPHREY, W.G.NAYLER, A.SLADE and D.BORDER

Ultrastructural damage associated with reoxygenation of the anoxic myocardium.

J.Molec.Cell.Cardiol. 7, 315 (1975)

HEARSE,D.J., S.M.HUMPHREY, A.B.T.J.BOINK and T.J.C.RUIGROK

The calium paradox: metabolic, electrophysiological, contractile and ultrastructural characteristics in four species.

Eur.J.Cardiol. 7, 241 (1978)

HENRY,P.D., R.SHUCHLEIB, L.J.BORDA, R.ROBERTS,J.R.WILLIAMSON and B.E.SOBEL

Effects of Nifedipine on myocardial perfusion and ischemic injury in dogs.

Circ.Res. 43, 372 (1978)

HENRY,P.D., R.E.CLARK and J.R.WILLIAMSON

Protection of the globally ischemic heart with calcium antagonists: improved recovery after cardiopulmonary bypass. in: A.Fleckenstein und H.Roskamm (Hrsg.)
Calcium-Antagonismus

Springer-Verlag, Berlin,Heidelberg,New York,1980

HÜLSCHER,B.

Der induzierte Magnesium-Novocamid-Herzstillstand (Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen).

Thoraxchirurgie 13, 95 (1965)

HOFFMEISTER,H.E., H.KREUZER und W.SCHOEPPE

Der Sauerstoffverbrauch des stillstehenden und des flimmernden Herzens.

Pflügers Arch.ges.Physiol. 269,194 (1959)

HOTTENROTT,Ch. and G.BUCKBERG

Studies of the effects of ventricular fibrillation on the adequacy of regional myocardial flow.

J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 68, 626 (1974)

ISSELHARD,W., W.POHL, W.J.W.BERGHOFF, D.SCHMERBAUCH und H.W.SCHÜLER

Versuche zur Verbesserung der Energiebereitstellung im künstlich stillgelegten Herzen und in der Erholung bei Reperfusion

Verh. dtsch.Ges.Kreisl.Forschg. 30,216 (1964)

ISSELHARD,W., H.MERGUET und J.AENGENVOORT

Vergleich des Herzstoffwechsels bei verschiedenen Methoden des künstlichen Herzstillstandes.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 286, 336 (1965)

ISSELHARD,W., W.MAURER, W.STEMMEL, J.KREBS, H.SCHMITZ, H.NEUHOF und A.ESSER

Stoffwechsel des Kaninchenherzens in situ während Asphyxie und in der postasphyktischen Erholung.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 316, 164 (1970)

JANKE,J., A.FLECKENSTEIN, B.HEIN, O.LEDER and H.SIGEL

Prevention of myocardial Ca overload and necrotization by Mg and K salts or acidosis.
in: A. Fleckenstein and G.Rona (eds.)
Pathophysiology and morphology of myocardial cell alterations. Recent advances in studies on cardiac structure and metabolism.

University Park Press, Baltimore·London·Tokyo, 1975

JASMIN,G. and E.BAJUSZ

Polymyopathie et cardiomyopathie hêrêditaire chez le hamster de syrie. Inhibition sêlective des lêsions du myocarde.

Ann.Anat. Pathol. 18, 49 (1973)

KALTENBACH,M., W.SCHULTZ and G.KOBER

Effects of Nifedipine after intravenous and intracoronary administration.

Am.J.Cardiol. 44, 832 (1979)

KETTLER,D.

Hämodynamische Komponenten des myokardialen Energiebedarfs und Sauerstoffversorgung des Herzens bei verschiedenen Narkosen.

Anaesthesie und Wiederbelebung 67 (1972)

KIRSCH,U.

Untersuchungen zum Eintritt der Totenstarre an ischämischen Meerschweinchenherzen in Normothermie.

Arzneim. Forschg. 20, 1071 (1970)

KIRSCH,U., G.RODEWALD and P.KALMAR

Induced ischemic arrest.

J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 63, 120 (1972)

KIRCHHEIM,H. and R.GROSS

Hemodynamic effects of Adalat in the unanaesthetized dog.
in: W.Lochner et al. (eds.)
New therapy of ischemic heart disease

Springer-Verlag, Berlin,Heidelberg,New York,1975

KOLFF,W.J., D.B.EFFLER, L.K.GROVES, G.PEEREBOOM, P.P.MARACA, S.AOYAMA and F.M.SONES

Elective cardiac arrest by the Melrose technique: Potassium asystole for experimental cardiac surgery.

Cleveland Clin.Quart. 23, 98 (1956)

KÜBLER,W.

Die Geschwindigkeit der anaeroben Glykolyse des Herzens in Abhängigkeit von Milchsäurekonzentrationen,ATP-Gehalt und Temperatur.

Verh. dtsch.Ges.Kreisl.Forsch. 30, 211 (1964)

KÜBLER,W., H.J.BRETSCHNEIDER, D.GREBE, L.ORELLANO und P.G.SPIECKERMANN

Zur Frage der anaeroben Energiebereitstellung im Myokard.

Pflügers Arch.ges.Physiol. 291 10 (1966)

KÜBLER,W.

Nutzbare Ischämiedauer des Herzens in Abhängigkeit von der energetischen Ausgangslage des Myokards, der Kardioplegieform und der Temperatur.

Langenbecks Arch. Klin.Chir. 319, 648 (1967)

KÜBLER,W. and P.G.SPIECKERMANN

Regulation of glycolysis in the ischemic and the anoxic myocardium.

J.Molec.Cell.Cardiol. 1, 351 (1970)

LICHTLEN,P.R., H.-J.ENGEL, R.WOLF and J.AMENDE

The effect of the calcium-antagonistic drug Nifedipine on coronary and left ventricular dynamics in patients with coronary heart disease.
in: A.Fleckenstein und H.Roskamm (Hrsg.)
Calcium-Antagonismus

Springer-Verlag, Berlin,Heidelberg,New York,1980

LÜBBERS,P.W.

Interkapillärer O_2-Transport und intrazelluläre Sauerstoffkonzentration.
in: Biochemie des Sauerstoffs, 19.Kolloquium der Gesellschaft für biologische Chemie, p. 67

Springer-Verlag, Berlin,Heidelberg,New York,1968

LUNDSGAARD-HANSEN,P., W.SCHILT, L.HEITMANN,M.OROZ,A.BÜCHLER and A.LEMEUNIER

Influence of the agonal period on the post-mortem metabolic state of the heart. A problem in cardiac preservation.

Ann.Surg. 174, 744 (1971)

LYDTIN,H., G.LOHMÖLLER, R.LOHMÖLLER, H.SCHMITZ and J.WALTER

Hemodynamic studies on Adalat in healthy volunteers and in patients
in: W.Lochner et al. (eds.)
New therapy of ischemic heart disease

Springer-Verlag,Berlin,Heidelberg,New York,1975

McKEEVER,W.P., D.E.GREGG and P.C.CANNEY

Oxygen consumption of the non-working left ventricle

Circulat.Res. 6, 612 (1958)

MELROSE,D.G., B.DREYER, H.H.BENTALL and J.B.E.BAKER

Elective cardiac arrest.Preliminary communication

Lancet 2, 21 (1955)

MERGUET,H., W.ISSELHARD und B.LÖHR

Stoffwechselveränderungen im menschlichen Herzen bei künstlichem Herzstillstand.

Thoraxchir. und Vask.Chir. 11, 351 (1964)

MENDLER,N., S.HAGL, F.SEBENING und K.P.THEOBALD

Energiestoffwechsel und Elektrolytveränderungen im Myokard der Ratte nach hypothermer Konservierung und in der Erholung.

Langenbecks Arch.klin. Chir. 329, 979 (1971)

MENDLER,N., S.HAGL, F.SEBENING und K.P.THEOBALD

Metabolite des Energiestoffwechsels im parabiotisch perfundierten Rattenherzen während und nach Kardioplegie durch Ischämie, Kaliumchlorid und Kalium-Magnesium-Aspartat.

Arzneim.Forsch. 22, 909 (1972)

MENDLER,N.

Die Konservierung des Herzens zur Transplantation.

Med.habil Schr., München 1977

NAYLER,W.G. and J.SZETO

Effect of verapamil on contractility, oxygen utilization and calcium exchangeability in mammalian heart muscle.

Cardiovasc. Res. 6, 120 (1972)

NAYLER,W.G., A.GRAU and A.SLADE

A protective effect of verapamil on hypoxic heart muscle.

Cardiovasc.Res. 10, 650 (1976)

NAYLER,W.G., E.FASSOLD and C.YEPEZ

The pharmacological protection of mitochondrial function in hypoxic heart muscle: effect of verapamil, propranolol and methylprednisolone.

Cardiovasc.Res. 12, 151 (1978)

NAYLER,W.G., F.FERRARI and A.SLADE

Cardioprotective actions of calcium antagonists in myocardial anoxia and ischemia.
in: A.Fleckenstein und H.Roskamm (Hrsg.)
Calcium-Antagonismus

Springer-Verlag, Berlin,Heidelberg,New York, 1980

ONO,H., H.KOKUBUN and K.HASHIMOTO

Abolition by calcium antagonists of the autoregulation of renal blood flow.

Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol. 285, 201 (1974)

REFSUM,H., A.GLOMSTEIN and K.LANDMARK

The effect of Nifedipine on the isolated rat heart.

Acta Pharmacol.Toxicol. 38, 328 (1976)

RUIGROK,T.J.C., A.B.T.J. BOINK, A.SLADE, A.N.E.ZIMMERMAN, F.L.MEIJLER and W.G.NAYLER

The effect of verapamil on the calcium paradox.

Am.J.Pathol. 98,in the press (1980)

SEBENING,F. und I.TRAUTSCHOLD

Myokardstoffwechseluntersuchungen während des anoxischen Herzstillstandes beim Menschen.

Langenbecks Arch.Klin.Chir. 301, 353 (1962)

SEBENING,F., H.G.BORST, F.SANGUINETTI und J.TRAUTSCHOLD

Koronarfluß und Stoffwechsel des flimmernden Herzens unter dem Einfluß akuter Überdehnung.

Arch.Klin.Chir. 308, 696 (1964)

SEBENING,F.

Über klinische und experimentelle Untersuchungen des Myokardstoffwechsels während der operativen Korrektur von Herzfehlern.

Langenbecks Arch.Klin.Chir. 317, 169 (1967)

SENNING,A.

Ventricular fibrillation during extracorporeal circulation.

Acta chir.scand. 105,390 (1953)

SHEN,A.C.and R.B.JENNINGS

Kinetics of calcium accumulation in acute myocardial ischemic injury.

Am.J.Pathol. 67,417 (1972)

SHUMWAY,N.E., R.R.LOWER and C.STOFER

Selective hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest.

Surg. Gynec. Obstet. 109, 750 (1959)

SONNENBLICK,E.H., J.ROSS jr. and E.BRAUNWALD

Oxygen consumption of the heart. Newer concepts of its multifactoral determination.

Amer.J.Cardiol. 22, 328 (1968)

SPÄH,F. und A.FLECKENSTEIN

Nachweis einer strengen quantitativen Korrelation zwischen Hemmung des transmembranösen Ca-Influx und der mechanischen Spannungsentwicklung des Myokards unter dem Einfluß verschiedener Ca-Antagonisten.
in: A.Fleckenstein und H.Roskamm (Hrsg.)
Calcium-Antagonismus

Springer-Verlag, Berlin,Heidelberg.New York, 1980

SPIECKERMANN,P.G., J.BRÜCKNER, B.LOHR und H.J.BRETSCHNEIDER

Präischämische Belastungen und Wiederbelebungszeiten des Herzens.

Verh.dtsch.Ges.Kreisl.Forsch. 35, 358 (1969)

SPIECKERMANN,P.G.

Überlebens- und Wiederbelebungszeit des Herzens.

Springer-Verlag, Berlin,Heidelberg,New York,1973

SCHOLZ,H.

Physiologische und pharmakologische Grundlagen der Therapie mit sogenannten Calcium-Antagonisten.

Dtsch. Ärzteblatt 77, 381 (1980)

THEOBALD,P.

Der myokardiale Energie- und Elektrolytstoffwechsel konservierter Herzen nach hypothermer Lagerung und Perfusion.

Med. Diss.München 1975

VATER,W.

Myocardial oxygen consumption under the influence of nifedipine (adalat) in the anaesthetized dog.
in: W.Lochner, W.Braasch, G.Kroneberg (eds.)
New therapy of ischemic heart disease.

Springer-Verlag, Berlin,Heidelberg,New York, 1975

WOLLENBERGER,A., O.RISTAU und G.SCHOFFA

Eine einfache Technik der extrem schnellen Abkühlung größerer Gewebsstücke.

Pflügers Arch.ges. Physiol. 270, 399 (1960)

WOLLENBERGER,A. und E.G.KRAUSE

Metabolic control characteristics of the acutely ischemic myocardium.

Amer. J.Cardiol. 22, 349 (1968)

VIII. SCHLUßBEMERKUNG

Herrn Professor Dr. F. Sebening danke ich für die Arbeitsmöglichkeit an der Experimentellen Abteilung seiner Klinik.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Priv.Doz. Dr.N.Mendler für seine Betreuung der Arbeit und für seine Unterstützung bei der Niederschrift der Ergebnisse.

Für die Hilfe bei der Durchführung der Versuche und für die biochemischen Bestimmungen danke ich Frau Else Denkert, Frau Christa Schülgen und Frau Elisabeth Frankl, die auch das Schreiben des Manuskripts besorgte.

Die Reinschrift der Arbeit habe ich Frau Hildegard Anderl zu danken.

IX. LEBENSLAUF

Eltern	Vater: Jong-Zin Kim, Arzt in der Chinesischen Medizin Mutter: Kie-Yon Kim (geb. Mun)
17.1.1946	Geboren in Chun-Buk/Korea
1952 - 1958	Besuch der Volksschule in Chun-Buk
1958 - 1964	Besuch der Junior und Senior High School
1964 - 1968	Studium der Pädagogik und der Germanistik an der Seoul National University
1968	Erwerb des Grades "Bachelor of Arts"
1968 - 1970	Militärdienst als Offizier
1970 - 1971	Studium der Pädagogik und der Germanistik an der Graduate school der Seoul National University Nebentätigkeit als Oberschullehrer für Deutsch
1972	Ankunft in der B R D
1972 - 1974	Teilnahme an einem Deutschlehrerseminar für Ausländer im Goethe-Institut München
	Erwerb des Deutschlehrer-Diploms für Ausländer.
1973	Abschluß der Graduate school der Seoul National University mit dem Grad "Master of Education"
SS 1973 - WS 1973/74	Studium der Germanistik an der Universität München
SS 1974	Beginn des Medizinstudiums an der Universität München

SS 1976	Ärztliche Vorprüfung in München
SS 1977	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in München
	Beginn der Dissertationsarbeit in der experimentellen Abteilung des Deutschen Herzzentrums München
SS 1979	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in München
SS 1980	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in München
1976 - 1980	Stipendiat des Instituts für Begabtenförderung der Konrad-Adenauer-Stiftung
seit Nov. 1980	Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik des Kreiskrankenhauses Gifhorn